

POLITECNICO DI MILANO

SCUOLA DI INGEGNERIA INDUSTRIALE E DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN

BIOMEDICAL ENGINEERING - INGEGNERIA BIOMEDICA



**INTRODUZIONE DI UN SISTEMA DI SUPPORTO
DECISIONALE COMPUTERIZZATO NELLA REALTÀ
CLINICA DELLA ASST DI VIMERCATE**

RELATORE : PROF. CRIVELLINI MARCELLO

CO-RELATORE : DOTT. DELGROSSI GIOVANNI

PROVERBIO CHIARA 836671

ANNO ACCADEMICO 2015-2016

Indice

Sigle	Pag. 7
Sommario	Pag. 9
Abstract	Pag. 13
Ringraziamenti	Pag. 17
1. Introduzione	Pag. 19
1.1. L'ASST di Vimercate.....	Pag. 19
1.1.1. La storia.....	Pag. 19
1.1.2. Il nuovo ospedale.....	Pag. 20
1.1.3. L'organizzazione.....	Pag. 25
1.1.4. EHR – Tabula Clinica & La certificazione HIMSS.....	Pag. 27
1.1.5. I sistemi informativi.....	Pag. 30
1.1.6. HTA in azienda.....	Pag. 31
1.1.7. I reparti.....	Pag. 33
1.2. EBM ed e-HEALTH.....	Pag. 34
1.3. Randomized Controlled Trial.....	Pag. 37
1.4. Computerized Decision Support Systems (CDSSs).....	Pag. 40
1.5. Padua Score.....	Pag. 43
1.6. Sensibilità, Specificità, Valore Predittivo.....	Pag. 45
1.6.1. Sensibilità.....	Pag. 46
1.6.2. Specificità.....	Pag. 46
1.6.3. Valore Predittivo Positivo.....	Pag. 47
1.6.4. Valore Predittivo Negativo.....	Pag. 47
1.7. EBMeDS e Protocollo CODES.....	Pag. 49
1.7.1. EBMeDS.....	Pag. 49
1.7.2. Protocollo.....	Pag. 56
1.7.2.1. Obiettivi.....	Pag. 56
1.7.2.2. Disegno dello studio.....	Pag. 56
1.7.2.3. Procedure di valutazione.....	Pag. 58
1.7.2.4. Informazione e consenso dei partecipanti.....	Pag. 58
1.7.3. Modifiche al protocollo e fasi di studio.....	Pag. 58

1.8. MCDA.....	<i>Pag. 59</i>
1.8.1. Cos'è la MCDA.....	<i>Pag. 59</i>
1.8.2. HTA, INATHA e EUNEHTA.....	<i>Pag. 61</i>
1.8.3. Il modello EUneHTA in Lombardia.....	<i>Pag. 62</i>
1.8.4. MCDA in ambito ospedaliero.....	<i>Pag. 68</i>
1.9. La teoria di Mintzberg.....	<i>Pag. 69</i>
Obiettivo.....	<i>Pag. 73</i>
2. Analisi preliminare: dati storici.....	<i>Pag. 75</i>
2.1. Regole cliniche implementate.....	<i>Pag. 76</i>
2.1.1. Regola 1: Interazione tra principi attivi amiodarone e levofloxacin.....	<i>Pag. 78</i> <i>Pag. 78</i>
2.1.2. Regola 2: Interazione tra principi attivi enoxaparina e ketorolac.....	<i>Pag. 78</i> <i>Pag. 78</i>
2.1.3. Regola 3: Aspirina e clopidogrel, prasugrel o ticagrelor nell'infarto miocardico acuto con sopra-slivellamento del tratto ST.....	<i>Pag. 78</i> <i>Pag. 78</i>
2.1.4. Regola 4: Test di laboratorio effettuati prima della somministrazione di un trattamento anti-psicotico.....	<i>Pag. 79</i> <i>Pag. 79</i>
2.1.5. Regola 5: Dosaggio dell'ibuprofene nel paziente anziano.....	<i>Pag. 80</i>
2.1.6. Regola 6: Interazione tra principi attivi warfarin e paracetamolo	<i>Pag. 80</i> <i>Pag. 80</i>
2.1.7. Regola 7: Somministrazione di sartan o ACE inibitori a pazienti con diabete ed albuminuria.....	<i>Pag. 81</i> <i>Pag. 81</i>
2.1.8. Regola 8: Utilizzo della glimepiride nell'insufficienza renale..	<i>Pag. 82</i>
2.1.9. Regola 9: Prevenzione della costipazione in pazienti con terapia oppiacea.....	<i>Pag. 82</i> <i>Pag. 82</i>
2.1.10. Regola 10: Vancomicina sistemica: monitoraggio della concentrazione ematica.....	<i>Pag. 83</i> <i>Pag. 83</i>
2.1.11. Regola 11: Verifica di assenza di ipertiroidismo in pazienti effetti da fibrillazione atriale.....	<i>Pag. 83</i> <i>Pag. 83</i>
2.1.12. Regola 12: Interazione tra farmaci: FANS e β -bloccanti.....	<i>Pag. 84</i>

2.2. Analisi degli outcome secondari.....	<i>Pag. 85</i>
2.2.1. Padua Score.....	<i>Pag. 85</i>
2.2.2. Tasso di mortalità intra-ospedaliera.....	<i>Pag. 88</i>
2.2.3. Durata media del ricovero.....	<i>Pag. 89</i>
3. Studio pilota.....	<i>Pag. 91</i>
3.1. Analisi descrittiva.....	<i>Pag. 91</i>
3.2. Modelli inferenziali.....	<i>Pag. 93</i>
4. Sperimentazione.....	<i>Pag. 97</i>
4.1. Analisi descrittiva.....	<i>Pag. 97</i>
4.2. Modelli ad effetti fissi.....	<i>Pag. 100</i>
4.2.1. Modello n°1.....	<i>Pag. 100</i>
4.2.2. Modello n°2.....	<i>Pag. 101</i>
4.2.3. Modello n°3.....	<i>Pag. 103</i>
4.2.4. Modello n°4.....	<i>Pag. 104</i>
4.2.5. Modello n°5.....	<i>Pag. 105</i>
4.2.6. Modello n°6.....	<i>Pag. 106</i>
4.2.7. Modello n°7.....	<i>Pag. 107</i>
4.3. Analisi degli outcome secondari.....	<i>Pag. 108</i>
5. Analisi di Decisione a Multi-Criterio.....	<i>Pag. 111</i>
5.1. Fase 1: valutazione dei pesi.....	<i>Pag. 111</i>
5.1.1. Coalizione clinica vs coalizione del risparmio.....	<i>Pag. 113</i>
5.1.2. Coalizione interna vs coalizione esterna.....	<i>Pag. 114</i>
5.2. Fase 2: valutazione dei punteggi.....	<i>Pag. 115</i>
5.3. Fase 3: assesment.....	<i>Pag. 117</i>
6. Conclusioni.....	<i>Pag. 119</i>
6.1. Considerazioni generali.....	<i>Pag. 119</i>
6.2. Sviluppi futuri.....	<i>Pag. 123</i>
Bibliografia.....	<i>Pag. 125</i>
Appendice A.....	<i>Pag. 129</i>
Appendice B.....	<i>Pag. 145</i>
Appendice C.....	<i>Pag. 157</i>

Appendice D.....	<i>Pag. 167</i>
Appendice E.....	<i>Pag. 195</i>

Sigle

ACCP: American College of Clinical Pharmacy

ADE: Adverse Drug Effect

AGENAS: Agenzia per la Sanità Regionale

ASL: Azienda Sanitaria Locale

ASSR: Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale

ASST: Azienda Socio-Sanitario Territoriale

ATC: sistema di classificazioni Chimico Anatomico Terapeutico

ATS: Ambito Territoriale Sociale

CDSS: Computerized Decision Support System

CODES: Computerized Decision Support

EBM: Evidence Base Medicine

EBMeDS: Evidence-Based Medicine electronic Precision Support

EHR: Electronic Health Record

EMRAM: Electronic Medical Record Adoption Model

EP: Embolia Polmonare

EUnetHTA: rete europea di agenzie HTA

EVIDEM: Evidence and Values Impact on Decision Making

GFR: Glomerular Filtration Rate

HIMSS: Healthcare Information and Management Systems Society

HTA: Health Technology Assessment

ICD9: International Classification of Diseases v. 9

ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio

ICT: Information and communication Technologies

INAHTA: Agenzia internazionale di HTA

INR: Tempo di Protrombina

IT: Information Technology

LOINC: Logical Observation Identifiers Names and Codes

MCD: Analisi di Decisione a Multi-Criterio

MediDSS: Medilog Decision Support System

NHS: National Health Service

OSS: Operatore Socio-Sanitario

QALY: Quality Adjusted Life Year

RCT: Randomized Control Trial

RL: Regione Lombardia

RR: Rischio Relativo

SDO: Scheda di dimissioni ospedaliere

SFINX: Swedish, Finnish Interaction X-referencing

SITRA: Servizio Infermieristico Tecnico Riabilitativo Aziendale

SSN: Sistema Sanitario Nazionale italiano

UOC: Unità Operativa Complessa

VTE o *TEV*: Tromboembolismo venoso

TVP: Trombosi Venosa Profonda

Sommario

Introduzione

L'azienda socio sanitario di Vimercate è una delle aziende più avanzate dal punto di vista delle infrastrutture informatico-digitali, sul territorio italiano, è infatti una delle pochissime strutture ad aver ricevuto la certificazione HIMSS (ente sovranazionale per la certificazione del livello di informatizzazione aziendale) grado 6. Essa si avvicina moltissimo al paradigma dell'ospedale "senza carta", utilizzando un servizio di cartella clinica informatizzata, Tabula Clinica, resa accessibile agli operatori mediante tablet personali e postazioni fisse comodamente consultabili in reparto. La selezione delle moderne tecnologie è supportato da un efficace, efficiente e multidisciplinare sistema di Health Technology Assessment.

Essendo una struttura così avanzata ed aperta alle potenzialità che la e-Health può offrire, l'azienda è stata ritenuta idonea a partecipare ad una sperimentazione promossa dal Ministero della Salute, in merito ad una migliore introduzione della EBM (medicina basata sulle evidenze) in ambito clinico. Tale sperimentazione prevedeva l'introduzione di un sistema di CDSS (sistema di supporto decisionale computerizzato) integrato con la EHR (cartella clinica elettronica), in tre delle unità operative complesse (UOC) dell'Ospedale. Lo studio è stato strutturato come un RCT a doppio cieco in quanto il sistema veniva reso disponibile solo per alcuni pazienti e non per altri ad insaputa degli operatori.

Lo scopo era andare a valutare, con analisi descrittive e modelli statistici, l'impatto che l'introduzione di un tale sistema poteva avere sulla pratica clinica in termini di outcome primari (quantità di messaggi del sistema letti e seguiti dagli operatori) e secondari (mortalità intraospedaliera, giorni di degenza medi e incidenza della Trombosi Venosa Profonda). Si è terminato con un'analisi relativa all'impatto sociale (valore percepito circa lo strumento) mediante l'uso del framework MCDA e del paradigma di Mintzberg.

Analisi preliminare: dati storici

Per avere un'idea delle performance dell'azienda prima dell'introduzione del sistema si sono applicate retrospettivamente alcune delle regole cliniche utilizzate dal sistema CDSS ai dati clinici registrati nell'archivio ospedaliero relativamente al periodo 1/1/2013 ÷ 30/6/2015. Si è notato come il comportamento nei confronti di alcune di tali regole era già di pressoché totale aderenza, mentre altre non venivano seguite, ad indicare una potenziale utilità del sistema CDSS. Si è poi effettuato uno studio specifico riguardo al TEV (Trombosi venosa profonda), per valutare se l'uso del sistema, che prevede anche una scala apposita per il controllo di tale patologia, avrebbe

portato a migliorare una situazione attualmente molto grave in quanto i casi registrati di TVP (Trombosi venosa profonda) durante il ricovero sono frequenti. Da tale indagine preliminare sono emersi risultati incoraggianti verso l'uso di tale scala.

Si sono poi valutati gli outcomes clinici secondari, mortalità e degenza media, per poterli poi confrontare con quelli rilevati in una situazione di utilizzo del sistema.

Studio pilota

Nella prima fase dello studio il sistema è stato testato grazie all'operato di tre medici del reparto internistico, che si sono occupati di fornire informazioni utili al miglioramento dell'applicativo. Grazie a questa prima fase è stato possibile iniziare a valutare alcune variabili descrittive, come il numero medio di alert per paziente e l'efficacia della stratificazione operata dal randomizzatore. Mediante l'uso della regressione logistica è stato possibile confermare una differenza nel tasso di risoluzione degli alert tra il gruppo di intervento e quello di controllo.

Sperimentazione

Al termine della fase pilota l'applicativo è stato diffuso su tutte le macchine in dotazione al personale delle tre UOC afferenti al reparto internistico. Mediante le analisi descrittive condotte al termine di questa fase si è notato un incremento sostanziale nel tasso di presa visione e risoluzione degli alert rispetto al periodo di test, senza significative differenze dovute al reparto di afferenza dell'operatore.

Utilizzando poi modelli ad effetti fissi si è valutato quali variabili siano correlate con il tasso di risoluzione degli alert, è stato così possibile apprezzare una crescita nel tasso di risoluzione degli alert proporzionale all'età del paziente, al gruppo di appartenenza (controllo o intervento) e alla gravità della patologia. Per quanto riguarda gli outcome secondari si è notato un incremento nei giorni di degenza medi e nel tasso di mortalità intraospedaliera, ma il tempo di analisi è stato pari solamente a 3 mesi.

Analisi di decisione a multicriterio

Ogni tecnologia all'interno di un'azienda viene percepita come dotata di un certo valore da parte dell'utilizzatore e del dipendente in generale. Utilizzando il framework tipico della MCDA, come utilizzato per l'HTA in regione Lombardia (RL), si è eseguita una valutazione scandita in tre fasi.

Nella prima fase si sono intervistati esponenti di diversi settori professionali dell'azienda, ai quali è stato chiesto di attribuire un peso ad ognuno dei criteri valutativi previsti per l'analisi di un software in ambito clinico. I pesi ottenuti sono stati utilizzati anche per confrontare i profili dei diversi professionisti come previsto dalla teoria di Mintzberg sulle coalizioni cliniche. Si è

confermato quanto presente in tale trattazione circa la coesistenza in ambito sanitario di diverse “coalizioni” con scopi primari diversi e diverse vedute.

Nella seconda fase si è richiesto agli utilizzatori di valutare il sistema in base ai medesimi criteri, si sono intervistati membri del personale sanitario e medici.

Nella fase di valutazione si è calcolato il punteggio quantitativo relativo alla tecnologia che è risultato essere positivo sopra la soglia di interesse fissata dalla RL; gli utilizzatori hanno quindi mediamente ritenuto il sistema valido ed utile.

Conclusioni

Dall’analisi condotta si è stabilito che il comportamento degli operatori prima dell’introduzione del sistema era parzialmente aderente alle linee guida.

Il tasso di risoluzione degli alert permette di affermare che tale situazione è parzialmente migliorata nel corso della sperimentazione. Su questo risultato ha influito positivamente il valore attribuito al software da parte dei clinici, per i quali il sistema si è rilevato, se non di importanza vitale, certo dotato di ottime potenzialità.

Nel corso dello studio sono emerse alcune possibili migliorie da apportare al sistema.

Abstract

Introduction

The Vimercate ASST is one of the most advanced firm speaking about its informatics and digital infrastructures. In fact, it is included among the few hospitals, in Italy and Europe, that have received the HIMSS level 6 certification. The paradigm adopted by the company is the “paperless” one, indeed they currently employ Tabula Clinica, that is an example of EHR. The personnel can access the HER using personal tablets, laptops and pcs available in the wards. The choice of the technologies to be adopted in the hospital is demanded to a multidisciplinary HTA commission.

Because of its attitude toward the potentiality of e-Health and of the digital technologies in health, the Vimercate’s hospital was selected and enrolled in a study promoted by the Italian Ministry of Health, regarding the introduction of EBM in the clinical practice. This experiment was about the introduction of a CDSS system, directly embedded in the HER, for three out of the eleven OUC of the firm. The study was structured like a double blind RCT, because the system was available in the EHR of only half of the patients enrolled, but the clinician had no possibility to distinguish between a patient for which the system was non active and another one for which the system has no suggestion.

The goal was the descriptive and statistical analysis of the impact of the system on the clinical practice, evaluating both primary outcome (amount of message read and followed) and secondary ones (like the duration of the hospitalization). The social impact was evaluated using the MCDA framework.

Historical analysis

In order to evaluate the performances of the company before the introduction of the system, some of the rules belonging to the CDSS DB, were applied to the historical data in the archive. The period take into consideration was from 01/01/2013 to 06/30/2015. As a consequence, it was possible to appreciate that some of the rules were already followed by the clinical operators, but other were not applied, and this result suggested a possible meaningful use of the CDSS. In the system is present a specific clinical scale for the evaluation of the risk of TVP in hospitalized patient, it was evaluated the possibility of the CDSS to improve the historical position that is critical because TVP are very spread problems that many times leads to the death of the patient. In fact, from the historical analysis we can say that the system would have probably improved the situation.

Further, the secondary outcome (mortality and mean duration of the hospitalization) were evaluated in order to allow comparative analysis.

β -testing phase

During the first study period, the system was tested by three clinicians of the medical department, in this way it was possible to discover and solve many implementation problems. Furthermore, it was possible to start the descriptive analysis, finding a good number of alert generation by the system for the single patient, and assessing the good quality of the “randomizator” algorithm. Using the logistic regression, the difference in the resolution rate between the control and intervention groups was stated.

Experimental phase

At the end of the testing phase the software was made available from all the mobile and steady digital stations in the three OUC of the medical department. After the descriptive analysis it was possible to state that the inspection rate and the resolution rate of the alerts, were increased compared to the ones related to the testing phase, without a significant difference according to the department.

Exploiting the method of fixed effect model some variables related to the alert resolution rate were found, in particular the age of the patient, the randomization group and the severity of the illness. Speaking about the secondary outcomes it was possible to notice an increasing in the mortality rate and in the mean duration of the hospitalization, but the small period of study could be a cause of this strange phenomenon.

Multi criterion decision analysis

Every technology in the ASST has a value perceived by the different members of the clinical and administrative staff. Using the MCDA framework, as implemented in the HTA process of the RL, the evaluation phase was subdivided into three parts.

During the first phase different professionals of different hospital department were interviewed in order to associate a weight to the different criteria used to evaluate a general software in the healthcare system. The results were elaborated comparing the profiles of different professional sectors as explained in the Mintzberg theory. This evaluation confirmed the coexistence of different “coalitions” in a healthcare organization, characterized by different priorities and goals.

During the second phase, the users of the system were required to give a score to the same criteria weighted in the previous phase, according to their perception toward the software. Users were clinicians and nurses.

In the evaluation phase the general score was calculated using the MCDA formula, and it was above the threshold established by the RL, in order to distinguish between valuable and not important facilities. Therefore, the users generally, were interested in the use of the CDSS.

Conclusions

Starting from the results of the analysis it was possible to state that the behavior of clinical staffs, before the system introduction, partially agreed with the clinical guidelines.

The alerts resolution rate allows us to state that the situation was slightly positive improved by the introduction of the software. The system was evaluated by the users like useful and helpful, so those considerations had a positive impact on the resolution rate.

Studying the system and talking with the users allowed the made up of a list of possible improvements.

Ringraziamenti

Desidero ringraziare tutti coloro che mi hanno aiutato e supportato nella stesura di questo lavoro di tesi con suggerimenti, critiche ed osservazioni: a loro va la mia gratitudine, anche se a me spetta la responsabilità di ogni errore qui contenuto.

Ringrazio anzitutto il professor Marcello Crivellini, Relatore, per l'opportunità offertami e il dottor Giovanni Delgrossi, Co-relatore, per avermi accolto all'interno dell'azienda di Vimercate, offrendomi l'opportunità di svolgere questo lavoro di tirocinio/tesi.

Proseguo ringraziando tutto il personale dei sistemi informativi della Azienda Sanitaria di Vimercate che hanno contribuito materialmente alla fornitura del materiale e del supporto necessario alla stesura, con pazienza e simpatia.

Un ringraziamento particolare va ai tirocinanti che hanno condiviso in parte o totalmente questo percorso: Marta, Emanuele e, in particolare, Anna che con me ha seguito il progetto descritto nel presente lavoro. L'aiuto reciproco e il sostegno sono stati essenziali per giungere fino a questo giorno.

Vorrei infine ringraziare le persone a me più vicine: la mia famiglia, i miei amici e il mio fidanzato, in modo particolare per la pazienza dimostrata nei miei confronti.

1 Introduzione

1.1 L'ASST di Vimercate

1.1.1 La storia

Le origini dell'ospedale di Vimercate hanno radici lontane: la prima nota ufficiale dell'esistenza di tale struttura risale infatti all'anno 833 d.C. quando, grazie all'iniziativa dei Monaci di Sant'Ambrogio, fu costruito l'"Hospitale di San Damiano", un edificio adibito al ricovero dei pellegrini.

Verso la metà del XV secolo l'arcivescovo di Milano Enrico Rampini si propose di dare un nuovo ordine agli ospedali del Ducato; fu così che nel 1477 i 26 ospedali più importanti dello stato furono riuniti sotto l'amministrazione dell'"Hospitale Grande dell'Annunciata". Fra questi vi era anche l'ospedale di San Damiano che perse così la sua autonomia, e fu chiamato prima Ospedale San Giuseppe, poi Hospitale Pauperum ed infine Hospitale del Borgo di Vicomercato. In seguito alla pressante iniziativa del conte Trotti, sovrintendente dell'ospedale, nel 1778 si procedette alla ristrutturazione del fabbricato ampliato ed affiancato dal nuovo istituto dell'opera pia ed Hospitale dei Poveri e Luoghi Pii Uniti di Vimercate, inaugurato nel 1783 e tuttora esistente (anche se adibito ad altre funzioni). Le nuove esigenze della locale comunità in crescita demografica determinarono diversi interventi di ampliamento e riforma, culminati nel 1926 con la costruzione del nuovo Ospedale di Circolo, seguito nel '37 dal Padiglione Sanitario (*fig.1a*). A metà del '900 le nuove iniziative sono state seguite dall'architetto Carlo Casati, cui si devono le principali realizzazioni delle parti più moderne del complesso sito in via Cesare Battisti 23 (nel cuore del centro abitato). Con l'entrata in attività nel primo monoblocco chirurgico, nel 1973, la cittadina assunse la nomina di presidio ospedaliero della USSL 60, mentre dal gennaio del 1998 l'ospedale divenne la struttura di punta della Azienda Ospedaliera "Ospedale Civile di Desio e Vimercate", la quale racchiudeva altri tre ospedali del territorio (Carate, Seregno e Giusano). Con la sua millenaria storia l'ospedale ha affiancato alla funzione clinico-sanitaria una tradizionale attività di supporto educativo, di istruzione e di assistenza. Nell'istituto dell'Opera Pia ed Ospitale dei Poveri e Luoghi Pii Uniti aveva sede infatti anche la prima scuola comunale, rimasta in funzione fino alla riforma architettonica Casati.

Dai primi anni 2000 nacque il progetto per la realizzazione del nuovo ospedale (*fig.1b*) su un'area di quasi 100.000 mq per un totale di 500 posti letto, posto in via Santi Cosma e Damiano 10 (dove è attualmente ubicato) mentre per il vecchio sito è tuttora in corso un'opera di riqualificazione ^[1, 2].

Un dato storico rilevante è quello che riguarda un servizio fornito dall'ospedale fin dai tempi antichi: la fornitura di medicinali ai poveri (oltre che quella più tradizionale delle elemosine di denaro e cibo), quando il medico e il barbiere (così era chiamato il chirurgo in epoca medievale e rinascimentale) curavano il malato a domicilio, il medico prescriveva una ricetta che giungeva poi alla spezieria. Se il malato era iscritto alle liste dei poveri poteva recarsi con la ricetta presso una delle spezierie del paese e ritirare gratuitamente i medicinali prescritti [2].

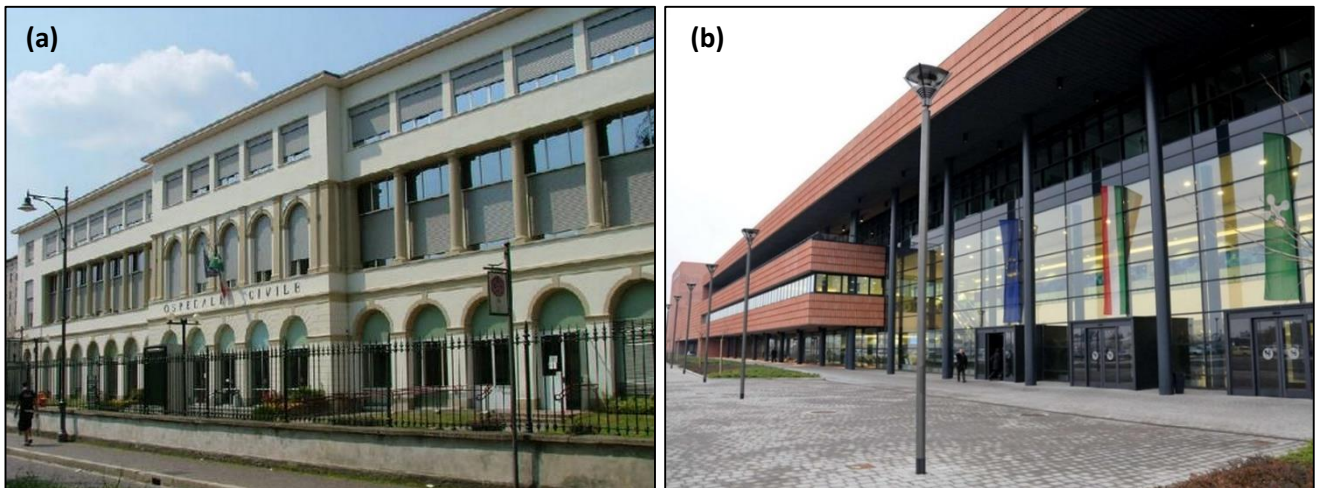


Figura 1 (a) Ingresso del vecchio Ospedale di Vimercate sito in via Battisti 23; (b) ingresso del nuovo ospedale ubicato in via SS Cosma e Damiano 10, appena fuori dal centro urbano.

1.1.2 Il nuovo ospedale

Il nuovo ospedale di Vimercate, entrato progressivamente in attività durante il mese di novembre del 2010, è uno dei complessi sanitari più avanzati finora realizzati nel nostro paese sotto i profili architettonico, funzionale, organizzativo e tecnologico. Situato in località Oreno, a sud-est del centro urbano e a breve distanza dalla Tangenziale Est di Milano, esso è stato realizzato in circa tre anni di lavoro (con un ritardo sulla consegna prevista minore di un anno). La nuova struttura (superficie complessiva di 115 588 mq) presenta un orientamento nord-sud e si sviluppa su 5 livelli complessivi, dei quali solo 3 completamente fuori terra per minimizzare l'impatto sul paesaggio circostante, caratterizzato da costruzioni basse e da estese aree (fig.2).



Figura 2 Vista sul parco ubicato dietro alla struttura. Nell'immagine in alto è riportato l'intera struttura ospedaliera con segnato il punto in cui è stata scattata la fotografia.

L'ingresso principale è preceduto da un'ampia area adibita a parcheggio in superficie e introduce nell'edificio destinato all'accoglienza, un lungo parallelepipedo porticato su 4 livelli che accoglie le aree per l'orientamento e le attività amministrative rivolte al pubblico, la zona ristoro e

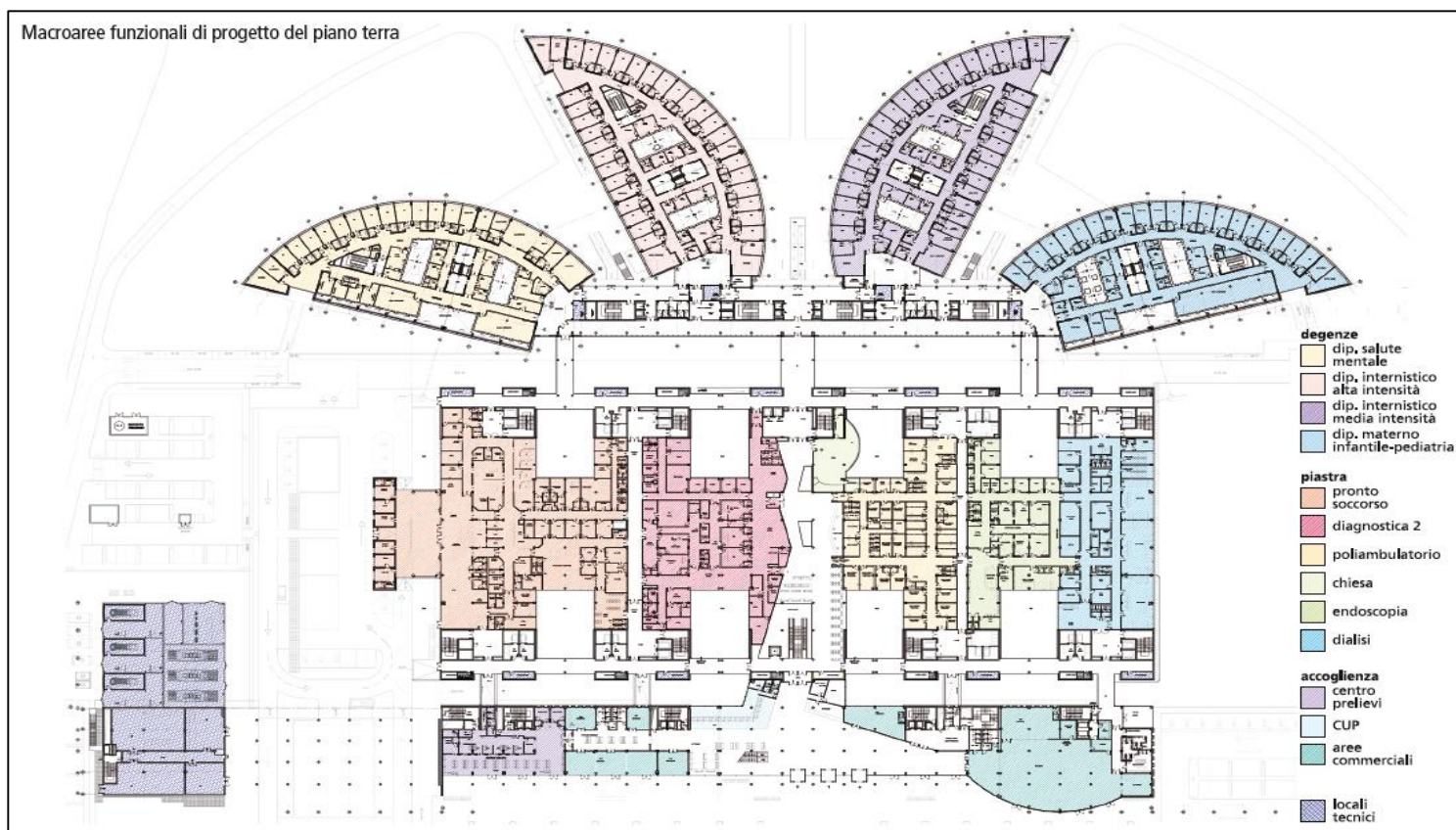


Figura 3 Spaccato del piano terra della struttura con la suddivisione in aree in base alla destinazione d'uso.

commerciale, ambulatori, centro prelievi e uffici amministrativi per il personale. Esistono ingressi dedicati carrabili per veicoli autorizzati (ambulanze, monitoraggio gravidanze, pazienti in dialisi...). La piastra è il cuore dell'attività sanitaria: si sviluppa parallelamente all'edificio dell'accoglienza ed è posizionata trasversalmente alla main-street sia a livello dell'ingresso che del seminterrato, concludendosi nel corpo in linea che distribuisce i volumi riservati alle degenze. La struttura dell'ospedale nel dettaglio è riportata nelle piante (fig.3).

La trama dei percorsi si configura come un ordinamento a reticolo ortogonale, accessibile da pazienti esterni ed interni senza sovrapposizione o incroci di flussi. Ai lati della piastra sono situati i nuclei di circolazione verticale e i cavedi impiantistici, che agevolano le operazioni di manutenzione e consentono l'inserimento di nuove tecnologie con interventi mininvasivi rispetto alla continuità delle attività ospedaliere.

I settori per la degenza ordinaria sono distribuiti all'interno di 4 volumi, chiamati "petali" per la loro forma semicurva, che si aprono a raggiera verso il parco situato a ovest dell'ospedale (fig.2).

Essi sono caratterizzati da grande luminosità e dalla presenza di banchi reception all'ingresso (fig.4), ciascuno identificato da riferimenti cromatici e floreali. Il dettaglio della suddivisione dei reparti con il corrispondente fiore è riportato in tab.1.

Fiore	Settore
<i>Rosa bianca</i>	Week Surgery
<i>Iris</i>	Salute mentale
<i>Girasole</i>	Riabilitazione subacuti
<i>Bucaneve</i>	Oncologia
<i>Rosa Gialla</i>	Chirurgia Generale, Chirurgia Vascolare
<i>Tulipano Rosso</i>	Medicina, Nefrologia, Neurologia, Pneumologia
<i>Tulipano Bianco</i>	Medicina, Oncologia
<i>Rosa Rossa</i>	Ortopedia, Otorinolaringoiatria, Urologia
<i>Tulipano Giallo</i>	Cardiologia, Nefrologia, Neurologia, Pneumologia
<i>Orchidea</i>	Ginecologia, Nido, Ostetricia, Patologia Neonatale
<i>Primula</i>	Pediatria

Tabella 1 Settori di degenza ospedaliera, ognuno identificato con il nome di un fiore. Sono evidenziati i reparti di interesse per la presente trattazione



Figura 4 Esempio di reception per il settore primula.

I dati numerici riguardo la struttura sono:

- 529 posti letto complessivi, di cui: 497 in degenza, 20 intensivi e sub-intensivi e 12 in day-hospital, 13 posti letto sono a disposizione per il pronto soccorso;
- 26 ambulatori nell'edificio di accoglienza e 32 nella piastra;
- 16 sale per la diagnostica per immagini;
- 11 sale operatorie e 5 sale parto.

Per quanto riguarda la parte legata alla comunicazione si riporta parte di un'intervista rilasciata dal direttore dei Sistemi Informativi in merito alle caratteristiche della rete di telecomunicazione interna al nuovo ospedale:

“Obiettivo primario delle tecnologie installate e di quelle in corso di completamento è l'offerta più completa ed efficiente di servizi digitali per l'attività medica, infermieristica, tecnica e amministrativa, allo scopo di snellire e facilitare l'attività ottimizzando i processi. L'ospedale è nato completamente cablato con una rete IP in fibra ottica (oltre 6mila punti rete presenti) e wireless, completamente ridondate per garantire la massima affidabilità, altamente compatibile ed espandibile. Già oggi, tramite personal computer e portatili, telefonia fissa e mobile, il personale è in grado di scambiare informazioni audio e video, controllare tutte le apparecchiature elettroniche utilizzate nell'ospedale già concepite per la ricezione e trasmissione digitalizzate di comandi e dati, oltre a governare i sistemi di trasporto automatici e il building management system, che sovrintende al funzionamento degli impianti tecnologici.

Gli ambiti di applicazione in progressivo sviluppo interessano tra l'altro la cartella clinica informatizzata, la digitalizzazione degli esami diagnostici, l'integrazione delle sale chirurgiche e, in prospettiva, il monitoraggio clinico e la possibilità di telecomunicazione verso l'esterno per l'effettuazione di consulti e di altre attività a distanza. Per questo motivo, già da diversi anni, è stato intrapreso un programma di formazione del personale attivando alcuni progetti già nella struttura preesistente. Siamo molto attenti anche alle esigenze dell'utenza: prevediamo, infatti, sia l'attivazione di servizi di telecomunicazione per i degenti (telefonia e navigazione Internet, tv on-demand ecc.), sia la possibilità di richiedere documentazione sanitaria via web senza recarsi presso gli sportelli" [3].

L'Ospedale di Vimercate è dotato di sistemi all'avanguardia per la logistica interna. Il trasporto di carichi pesanti "Automated Guided Vehicle" è costituito da 8 carrelli robotizzati con capacità di 500 kg che in media percorrono 143 km al giorno movimentando complessivamente circa 85 tonnellate di merce, automatizzando la logistica connessa ai servizi di ristorazione, lavanderia, trasporto rifiuti e farmaci, magazzino economale su un totale di 135 stazioni distribuite nell'intero ospedale. Tutte le informazioni sugli ordini di viaggio sono contenute in tessere transponder associate alla destinazione: il personale trasmette l'input al veicolo e questo, controllato via radio, inizia il suo viaggio seguendo percorsi predefiniti in totale autonomia, grazie a un sistema di navigazione senza guide a pavimento. I carrelli avvertono della loro presenza mediante segnali luminosi e sonori e, in caso di presenza di ostacoli lungo il tragitto, i sensori a bordo bloccano il veicolo e attivano avvisi vocali. L'impianto di posta pneumatica Hospital Pneumatic Tube System per il trasporto rapido di provette, campioni biologici, farmaci e documenti (tempo medio del tragitto 70 secondi) dispone di 5 linee e 63 stazioni. Le stazioni sono dotate di portello di chiusura trasparente con elettroserratura, avvisatori ottici di presenza del bossolo e lettore badge a banda magnetica per l'identificazione degli operatori. Durante i processi di spedizione, i bossoli sono tracciabili attraverso un sistema d'identificazione a radiofrequenza automatica. Il sistema è alimentato da 5 turbine (potenza soffiante 5,5 kW ciascuna) che spingono bossoli a tenuta di liquidi (carico utile massimo 2,5 kg) a una velocità di circa 7 m/s, ridotta a 3 m/s per i campioni di sangue.

Per quanto riguarda le dimensioni del servizio offerto i dati relativi a maggio 2011 erano:

- Più di 17mila pazienti curati ogni anno in ricovero ordinario;
- 7mila pazienti in day-hospital;
- Affluenza al pronto soccorso di più di 70mila persone all'anno (13% circa poi ricoverate)

[3].

1.1.3 L'organizzazione

L'azienda socio sanitaria (ASST) di Vimercate è parte del sistema socio-sanitario regionale, nell'ambito del quale esercita le proprie funzioni di prevenzione, diagnosi, cura, riabilitazione e presa in carico, con la finalità primaria di contribuire al miglioramento dello stato di salute della popolazione. L'attuale assetto organizzativo dell'azienda deriva dalla riorganizzazione del sistema socio-sanitario Lombardo conseguente all'approvazione della L.R. n. 23 del 11 agosto 2015.

Le ASST si articolano in due settori aziendali rispettivamente definiti rete territoriale e polo ospedaliero. Il settore aziendale polo ospedaliero si articola in presidi ospedalieri e/o in dipartimenti organizzati in diversi livelli di intensità di cura, tecnologici e organizzativi, in coerenza con la normativa nazionale.

Il settore aziendale rete territoriale invece eroga prestazioni specialistiche, si occupa di prevenzione sanitaria, diagnosi, cura e riabilitazione a media e bassa complessità, di cure intermedie e garantisce le funzioni e le prestazioni medico-legali. Il settore rete territoriale eroga altresì le prestazioni distrettuali fornite alle persone, che erano erogate dalle ASL ad eccezione di quelle ora espressamente attribuite alle ATS (Ambito territoriale sociale - ad esempio servizi consultoriali e cura delle dipendenze) ^[4].

Polo Ospedaliero	Ospedale Vittorio Emanuele III a Carate Brianza
	Ospedale C. Borella a Giussano
	Ospedale Trabattoni e Ronzoni a Seregno
	Ospedale Civile a Vimercate
	Ambulatori ospedalieri e territoriali di Arcore, Besana Brianza, Carate Brianza, Giussano, Lentate sul Seveso, Lissone, Macherio, Meda, Seregno, Seveso, Usmate, Vimercate
	Centri odontostomatologici di Arcore, Besana Brianza, Carate Brianza, Giussano, Lissone, Macherio, Seregno, Vimercate
	Servizi dialisi di Agrate Brianza, Carate Brianza, Lissone, Seregno, Vimercate
	Centri psicosociali/Ambulatori psichiatrici di Carate Brianza, Besana Brianza, Lissone, Seregno, Vimercate
	Centri psichiatrici diurni/residenziali di Bernareggio, Besana Brianza, Carate Brianza, Meda, Seregno
	Ambulatori territoriali neuropsichiatrie infanzia/adolescenza di Besana Brianza, Giussano, Lentate sul Seveso, Lissone, Seregno, Seveso, Usmate
	Centri neuropsichiatrici infanzia/adolescenza diurni/residenziali di Besana Brianza, Lissone
Rete territoriale	Distretto di Carate Brianza
	Distretto di Seregno
	Distretto di Vimercate
	Consultori familiari di Arcore, Carate Brianza, Concorezzo, Giussano, Lentate sul Seveso, Lissone, Meda, Seveso, Seregno, Vimercate
	Centro riabilitativo diurno di Usmate
	Nuclei operativi alcologia di Seregno, Vimercate
	Servizio dipendenze di Carate Brianza

Tabella 2 Polo ospedaliero e rete territoriale dell'azienda socio-sanitaria di Vimercate.

1.1.4 EHR – Tabula Clinica & La certificazione HIMSS

Prima di introdurre la EHR è necessario effettuare una digressione su cosa siano HIMSS e la valutazione EMRAM ad essa associata.

HIMSS è una organizzazione globale no-profit fondata nel 1961 che ha come scopo quello di migliorare la salute della popolazione attraverso le IT (tecnologie dell'informazione), vuole quindi ottimizzare le cure e i processi utilizzando le risorse digitali oggi disponibili su vasta scala. Inizialmente il progetto coinvolgeva USA e Canada ma ora è riconosciuto in tutto il mondo, si fa promotore per l'organizzazione di eventi internazionali e conta 61 000 dipendenti ^[5]. L'HIMSS possiede anche una divisione europea dedicata alla diffusione di tali tematiche nel vecchio continente, chiamata appunto HIMSS Europe. Tra gli scopi vi è anche quello, molto importante, di fornire un sistema di valutazione del livello di informatizzazione di una azienda ospedaliera elargendo consigli per migliorare ed implementare soluzioni legate alle IT in diversi ambiti. Il modello di valutazione utilizzato è definito EMRAM. Si tratta di un modello interazionale che analizza lo stato di sviluppo dell'IT nella struttura sanitaria in relazione alle implementazioni di Cartella Clinica Elettronica e Fascicolo Sanitario Elettronico dei pazienti ^[6]. La scala di valutazione è riportata in *fig.5* ^[7].

L'informatizzazione completa di tutti i processi clinico-sanitari dell'Ospedale di Vimercate, dalla diagnostica all'accoglienza, dalla cartella clinica alla filiera del farmaco, permette di non richiedere più la stampa cartacea della documentazione, ottenendo così l'obiettivo dell'ospedale Paperless, alla base del EMRAM STAGE 6/7 AWARD Ottenuto a Roma il 6 ottobre 2014.

Il livello 6 riconosciuto all'Ospedale di Vimercate dalla HIMSS lo pone fra i 40 ospedali europei di tale livello e tra i 3 ospedali italiani (insieme a Palermo e Rovigo) classificati come eccellenti nella speciale classifica relativa alla digitalizzazione certificata dall'organizzazione Himss Europe. Il riconoscimento è stato consegnato all'Azienda a Roma in occasione del CIO Summit 2014 organizzato appunto da Himss Europe ^[8÷13].

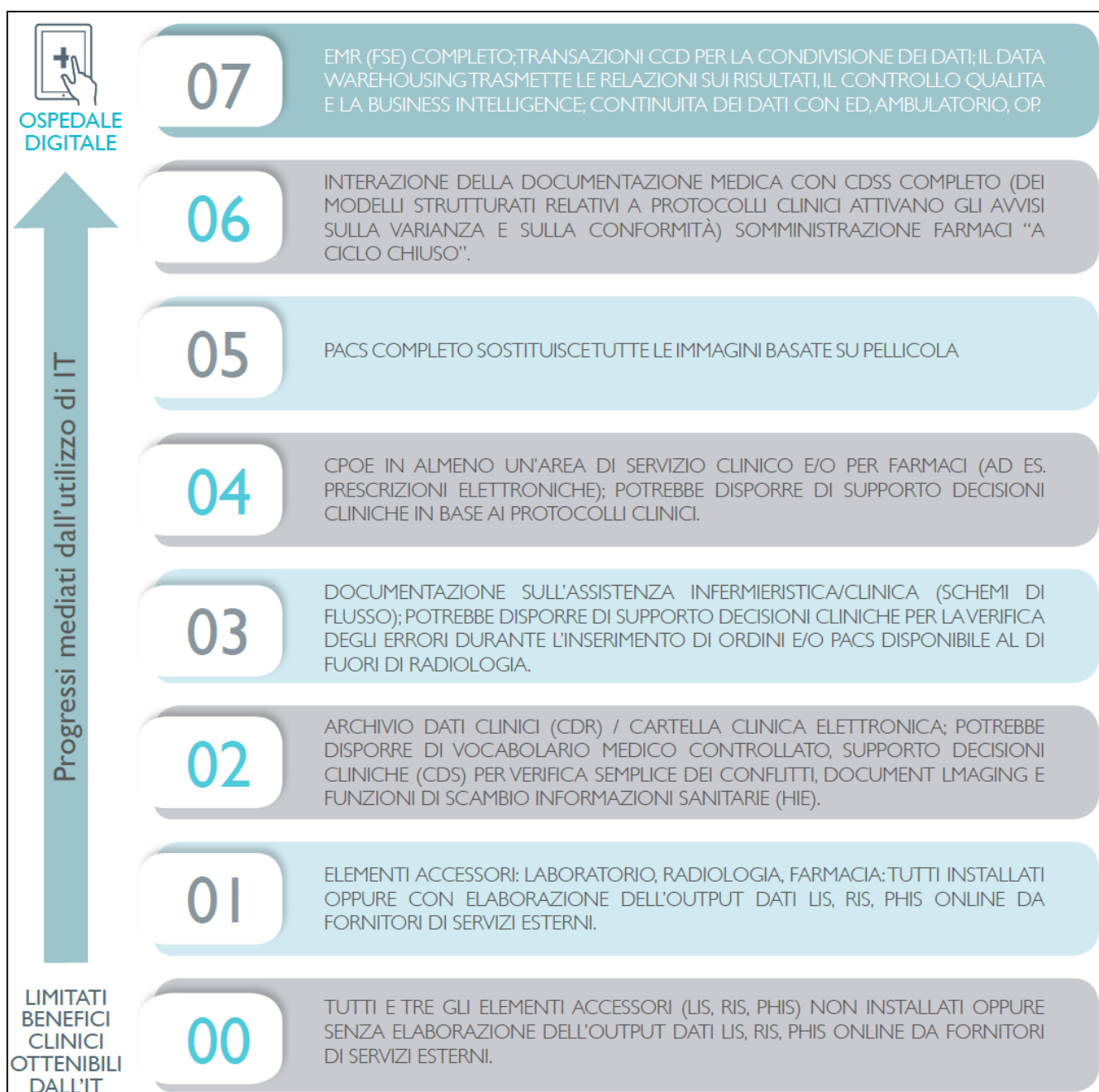


Figura 5 Descrizione dei livelli della scala EMRAM usata per la valutazione delle strutture ospedaliere in base al loro livello di informatizzazione.

L'intero sistema informativo ospedaliero si fonda sul sistema di Cartella Clinica Elettronica (EHR) Tabula Clinica di Dedalus® che, opportunamente integrato con le soluzioni verticali dell'azienda (ad esempio il programma Aurora per gli esami di Laboratorio) e grazie alla piattaforma di integrazione Ensemble/Healthshare di InterSystem, consente a medici, infermieri e professionisti di accedere sempre e dovunque a tutte le informazioni clinico sanitarie del paziente: referti, immagini, modulistica, foto. Questo sistema permette di porre in primo piano il clinical risk management (identificazione automatica di paziente e farmaco distribuito in modalità monodose)

e la sicurezza (identificazione operatore e firma digitale attraverso smartcard SISS di Regione Lombardia).

All'interno di Tabula clinica vengono inserite ed archiviate specialmente le seguenti informazioni:

- Anagrafica e documenti del paziente;
- Inquadramento clinico/anamnesi/esame obiettivo;
- Diario clinico (medico, infermieristico, terapeutico);
- Gestione richieste esami/referti;
- Prescrizione/somministrazione farmacoterapie;
- Pianificazione/rilevazione scale di valutazione;
- Pianificazione bisogni infermieristici;
- Pianificazione/rilevazione parametri vitali;
- Gestione del progetto riabilitativo;
- Gestione del servizio oncologico.

Inoltre Tabula clinica mette a disposizione un clinical summary che permette un veloce inquadramento del paziente per quanto concerne le principali patologie e le terapie, in atto o pregresse (fig.6).

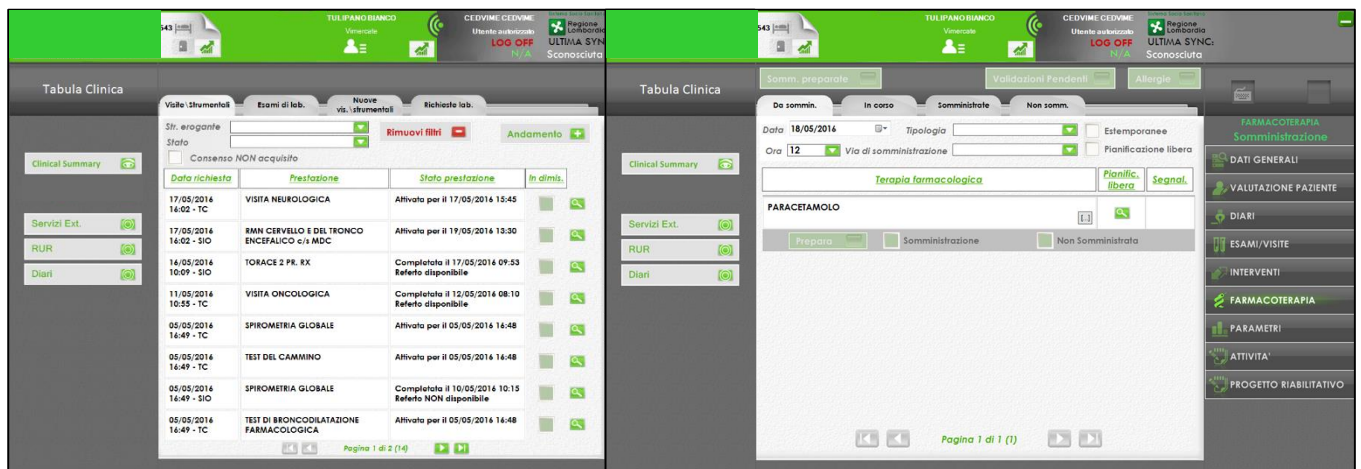


Figura 6 Immagini di Tabula Clinica: a sinistra i referti delle visite effettuate, mentre a destra troviamo le terapie in corso di somministrazione.

Tabula clinica non si limita ad essere un database statico, dove si conservano i dati clinici, ma una modalità nuova di comunicazione in mobilità tra gli addetti ai lavori. La soluzione Tabula Clinica è in uso anche in alcune strutture sanitarie private di Forlì, Como e Piacenza. Per quanto riguarda i risultati prodotti dai processi digitali in tutte le unità operative dell'azienda di Vimercate, una schematizzazione è riportata nell'immagine sotto (fig.7).

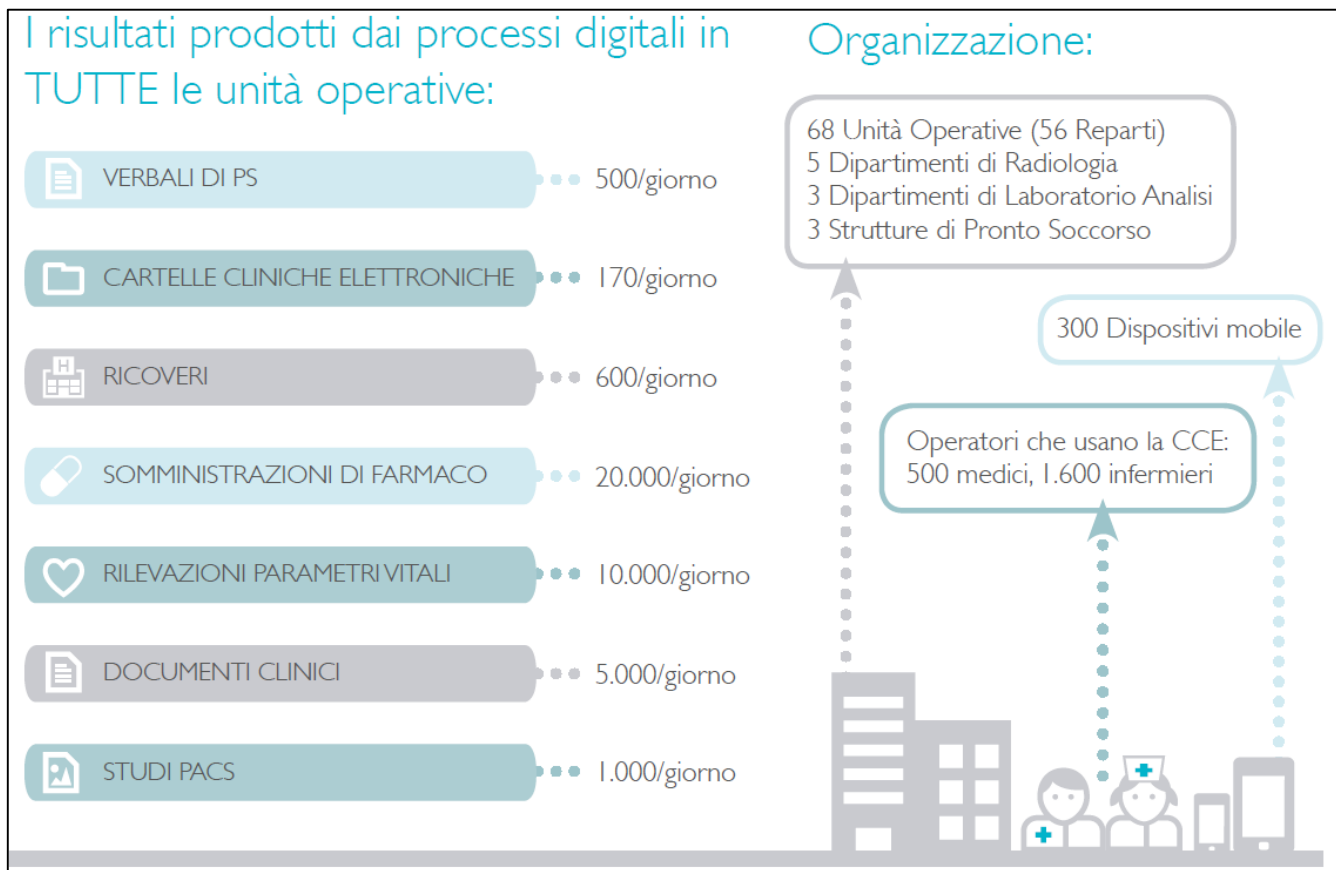


Figura 7 I numeri di Vimercate.

1.1.5 I sistemi informativi

Il progetto descritto nel presente lavoro di tesi è stato svolto in collaborazione con i Sistemi Informativi dell'ASST di Vimercate, organizzati come mostrato in *fig.8*.

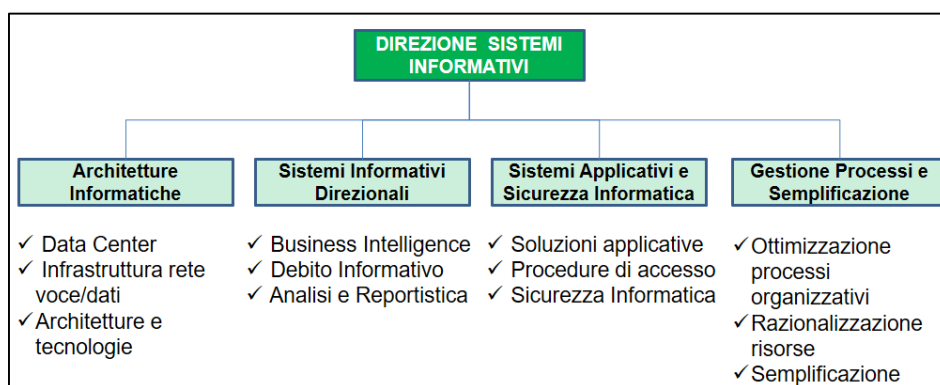


Figura 8 Organigramma dei Sistemi Informativi dell'azienda.

Gli obiettivi strategici principali di un sistema informativo ospedaliero sono:

- rendere disponibili servizi software per supportare l'attività clinica, velocizzare i processi organizzativi, permettere un accesso condiviso in tempo reale dei dati clinici;
- introdurre tecnologie abilitanti e permettere la gestione del cambiamento;

- realizzare un'architettura software basata sui servizi e sull'integrità dei dati ^[14].

L'ASST di Vimercate è dotata di uno dei sistemi informativi più avanzati del nostro paese, è ciò ha reso possibile la creazione di una architettura di sistemi sanitari digitali altamente informatizzata, come descritto in *fig.9*.

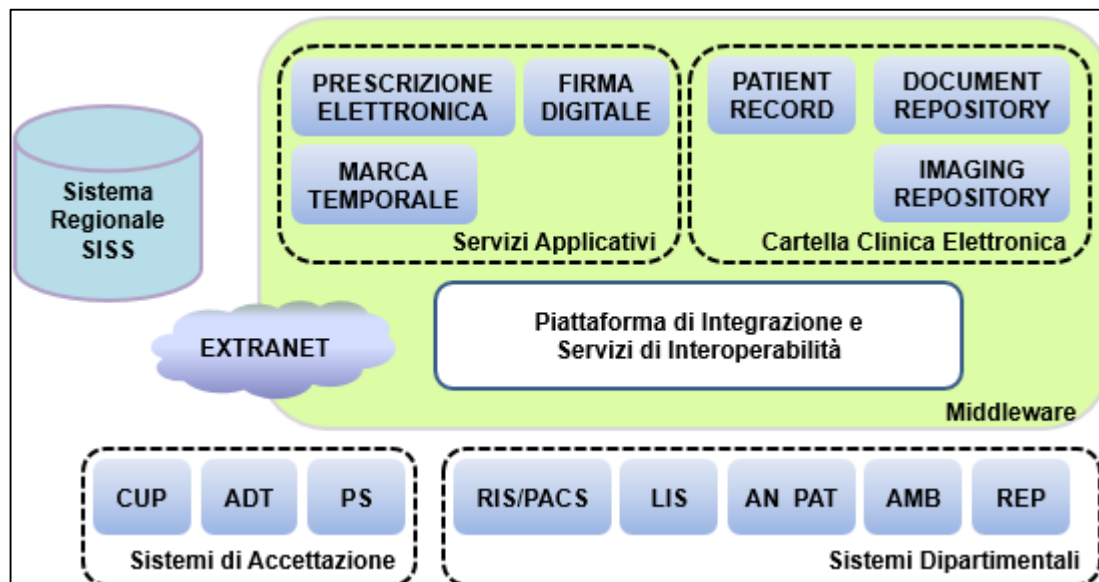


Figura 9 Architettura digitale dei sistemi sanitari, come implementato nella ASST di Vimercate.

1.1.6 HTA in azienda

Il concetto di HTA (Health Technology Assessment) verrà ripreso ed approfondito in seguito nel capitolo 1.8. In questa sede verrà fornita una definizione utile alla contestualizzazione del processo di valutazione delle tecnologie sanitarie nella realtà ospedaliera di Vimercate.

Il termine Assessment (valutazione) nel campo delle tecnologie biomediche viene usato per individuare qualsiasi processo di analisi delle caratteristiche di una determinata tecnologia (dispositivi, farmaci, organizzazione, procedure, sistemi informativi, apparecchiature). L'HTA nasce per rispondere in modo consapevole alla richiesta crescente di tecnologie in sanità da parte degli utilizzatori, in una condizione caratterizzata però da risorse limitate, nella quale è essenziale scegliere in modo consapevole tra alternative multiple. Quindi il fine ultimo è massimizzare i miglioramenti sanitari con le risorse disponibili. Coloro che si occupano di HTA non decidono, ma forniscono ai decisori tutto ciò di cui necessitano per formulare decisioni consapevoli ^[15].

A seguito della delibera del Direttore Generale n°231 del 24 marzo 2016 ^[16] l'azienda di Vimercate ha istituito una nuova procedura per la valutazione delle tecnologie medicali, a sostituzione di un approccio che vedeva tutto il processo di valutazione a carico del dipartimento di Ingegneria Clinica. Il cuore di questo nuovo protocollo è l'istituzione di un gruppo multidisciplinare per l'elaborazione di valutazioni riguardo le tecnologie.

Il protocollo si articola nelle seguenti fasi:

1. Il medico/operatore sanitario compila un apposito modulo di richiesta per ottenere una nuova apparecchiatura (in sostituzione di una vecchia oppure ex novo);
2. La richiesta giunge al dipartimento di Ing. Clinica, dove viene elaborata e inserita in un format unico;
3. La richiesta viene elaborata dalla commissione multidisciplinare;
4. Le richieste pervenute una volta analizzate vengono ordinate in base alla priorità e alla coerenza con i piani aziendali.

La commissione multidisciplinare prende il nome di GVT – HTA (Gruppo Valutazione Tecnologie – Health Technology Assesment), e si configura come un organismo essenziale nell’attivazione di strategie finalizzate ad una valutazione delle tecnologie tramite strumenti multidisciplinari in grado di studiare implicazioni cliniche, sociali, etiche ed economiche tramite il metodo della HTA. Essa rimane in carica per tre anni ed è composta da:

- Direttore Sanitario Aziendale;
- Direttore SC Ingegneria Clinica, con funzione di presidente e coordinatore;
- Direttore SC Farmacia;
- Direttore SC Approvvigionamenti;
- Direttore S.I.T.R.A.;
- Direttore SC Tecnico Patrimoniale;
- Direttore SC Controllo di Gestione;
- Direttore SC Qualità a Accreditamento;
- Direttore Dipartimento Emergenza Urgenza.

Il percorso di HTA si struttura in:

- Valutazione delle richieste di acquisizione dei beni secondo i seguenti principi:
 - Analisi della rilevanza generale in base a:
 - Documentazione scientifica allegata alla richiesta;
 - Obiettivi in coerenza con la strategia aziendale;
 - Descrizione della tecnologia e potenziale area di beneficio;
 - Rilevanza clinica ed epidemiologica;
 - Sicurezza in termini di:
 - Sicurezza del paziente;
 - Sicurezza dell’operatore;
 - Efficacia clinica e/o terapeutica;

- Impatto economico e finanziario:
 - Budget Impact Analysis a livello Aziendale;
 - Analisi di processo per valorizzazione del percorso;
 - Costo-efficacia, costo-utilità, costo-beneficio;
 - Impatto organizzativo;
 - Problematiche medico legali;
- Analisi delle dotazioni in uso e razionalizzazione delle stesse.

Tutto ciò che viene discusso all'interno della commissione viene verbalizzato ed analizzato dalla Direzione Strategica che è l'ultima fase prima della approvazione/abrogazione.

Per quanto riguarda i Dispositivi Medici non Elettromedicali esiste una Commissione Dispositivi coordinata dal servizio di Farmacia, preesistente e sussistente all'introduzione del nuovo protocollo sopra descritto.

1.1.7 I reparti

Per quanto concerne questa trattazione sono rilevanti le Unità Operative Complesse (UOC) Tulipano Bianco, Tulipano Giallo e Tulipano Rosso che compongono il settore della degenza internistica organizzato per dipartimento ed intensità di cure. L'intensità di cure e la complessità d'assistenza sono articolate in una unità ad alta intensità (pazienti con ictus o con criticità respiratorie) e altre due a media intensità. È possibile attribuire in prima approssimazione, il settore ad elevata intensità di cure al Tulipano Rosso, quello di media intensità al Giallo, mentre nel Bianco troviamo prevalentemente la lungodegenza. Non rientrano nell'ambito dell'organizzazione dipartimentale le Uoc di Cardiologia ed Oncologia. Con il passaggio al nuovo ospedale sono state introdotte molte novità tra cui la cartella clinica informatizzata e la distribuzione dei farmaci secondo il criterio della dose unitaria, per questo l'aggiornamento degli operatori è costante ed assiduo. Il dettaglio riguardo le tre unità di interesse è riportato di seguito ^[3, 4] (tab.3).


Reparto	Tulipano	N° medici		Posti letto
Cardiologia	Giallo	14		50
Neurologia	Giallo, Rosso	7		50
Nefrologia	Giallo, Rosso	8		50
Pneumologia	Giallo, Rosso	9		50
Medicina	Bianco, Rosso	15		50
Oncologia	Bianco	7		50

Tabella 3 Dettaglio riguardo i tre settori di interesse per lo studio.

1.2 EBM ed e-HEALTH

Originariamente definita come “un nuovo paradigma emergente per la pratica medica” (1992), l’EBM vide negli anni il ridimensionarsi di tale definizione come: “uso coscienzioso, esplicito e giudizioso delle migliori evidenze aggiornate [dalla letteratura] per prendere decisioni riguardo alla cura dei pazienti individuali”, riconoscendo poi la necessità di integrare le “evidenze” con la competenza clinica individuale (la cosiddetta “expertise”).

L’EBM ebbe quindi origine nel 1992 a seguito di una serie di studi iniziati circa un decennio prima presso l’università canadese di McMaster, con lo scopo di migliorare l’uso della letteratura scientifica per l’aggiornamento medico. È nato così il concetto di “evidenze”, intendendo con esso le informazioni aggiornate e metodologicamente valide della letteratura medica. L’EBM si è poi sviluppata in due grandi filoni:

- Macro-decisioni riguardo la sanità pubblica;
- Pratica medica sul singolo paziente.

A distanza di più di venti anni dalla nascita della EBM, essa ha trovato poca applicazione nei sistemi informativi clinici italiani, almeno finora. Infatti, anche se esistono molte fonti web, anche gratuite, da cui attingere linee guida ed evidenze affidabili, a livello software non vi è integrazione tra tali fonti e i dati clinici del paziente. In alcuni casi sono stati sviluppati DB di evidenze a livello locale ma senza fonti certe e trasparenza sulla loro provenienza ^[17].

L’EBM è oggi sempre più intimamente collegata con ciò che è l’essere “on-line” nel corso della pratica medica quotidiana, l’EBM deve essere quindi presentata come un sistema pro-attivo. Infatti, i limiti di tempo della pratica, raramente permettono ai clinici di consultare in modo dettagliato la letteratura medica, andando a ricercare ciò di cui hanno bisogno di volta in volta, sia coi metodi classici di ricerca “cartacea”, che utilizzando supporti “on-line”. L’utilizzo di efficaci sistemi all’interno di un Intranet aziendale potrebbero velocizzare e facilitare l’accesso alle evidenze specifiche e necessarie nel contesto, nel “qui ed ora”. Questa rete di informazioni cliniche in formato elettronico-digitale ha l’effetto di migliorare sia l’efficienza che l’efficacia dei servizi, permettendo al clinico di accedere a multiple fonti per supportare la fase di presa delle decisioni ^[18].

Le risorse per il supporto alle decisioni includono giornali medici in formato elettronico e revisioni mediche basate appunto sulle evidenze. Questo permette di gestire l’informazione legata al paziente e di correlarla con le evidenze in letteratura.

David Sackett ^[19], pioniere nell'introduzione della EBM, la descrive come un processo continuo di auto-apprendimento dove la cura del proprio paziente si traduce nella necessità di avere a disposizione rilevanti dati circa diagnosi, prognosi, terapie e altri temi relativi alla salute e alla cura. Egli spiega i cinque passi che i clinici devono seguire per inglobare le evidenze nella pratica clinica e per migliorare le proprie performance:

1. Conversione delle informazioni necessarie in domande risolvibili;
2. Ricerca delle evidenze migliori per rispondere alla domanda;
3. Valutazione critica delle informazioni trovate per comprenderne utilità ed affidabilità;
4. Integrazione delle informazioni trovate con la propria esperienza;
5. Valutazione delle performance.

Questi cinque step possono essere consolidati in tre meccanismi di auto-apprendimento integrato al punto-di-cura: valutazione delle necessità, apprendimento basato sui problemi e riflessione su sé stessi e sulla propria esperienza.

L'uso della EBM in clinica quindi, si collega intimamente con l'introduzione della sanità digitale, o e-Health, uno degli argomenti più discussi e controversi del momento. Sulla definizione stessa di sanità digitale esistono pareri contrastanti, ma ciò che è evidente è che non si può parlare di e-Health se ci si riferisce al mero uso del computer in ambito ospedaliero per la gestione dei dati (semmai questo rientra nell'Informatica Medica) ^[20]. È necessario che sia presente un valore aggiunto per poter parlare di Sanità digitale (*fig.10*). Si riporta in merito la definizione fornita G. Eysenbach (uno dei maggiori esperti mondiali di e-health):

“e-health is an emerging field in the intersection of medical informatics, public health and business, referring to health services and information delivered or enhanced through the Internet and related technologies.

In a broader sense, the term characterizes not only a technical development, but also a state-of-mind, a way of thinking, an attitude, and a commitment for networked, global thinking, to improve health care locally, regionally, and worldwide by using information and communication technology.” ^[21]

Quindi ciò che è necessario comprendere è che in clinica non si risolve solo un problema tecnico-gestionale, ma si ha a che fare con le persone, e la centralità resta su di loro e non sulla tecnologia.

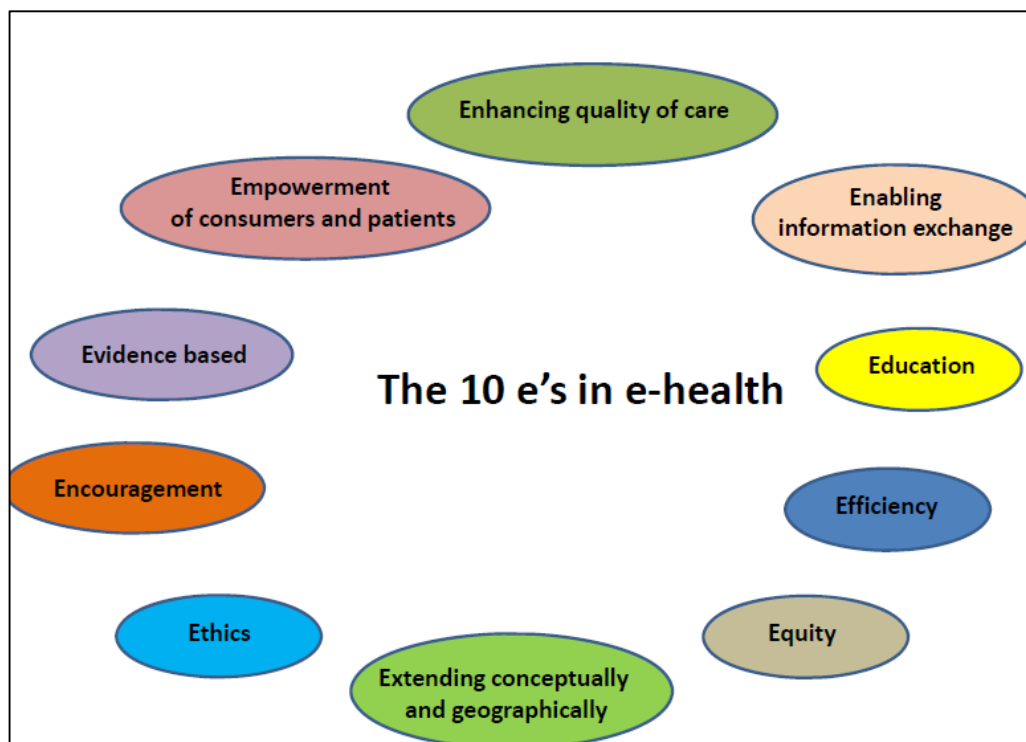


Figura 10 Le dieci implicazioni della sanità digitale. Essa non è solo informatica, ma è informatica al servizio della salute.

Ogni tecnologia in questo campo deve avere come scopo ultimo quello di risolvere un problema clinico. Un quesito che riguarda la persona nel delicato aspetto della sua salute. Coiera ^[22], in un suo report circa una conferenza australiana in merito all'informatica in sanità, ribadisce che qualsiasi sistema clinico deve avere tra le finalità anche quella di risolvere un problema clinico, oppure resterà sempre una tecnologia isolata e mal accettata.

Egli introduce anche il problema/opportunità dato dalle tecnologie e-Health per quanto riguarda il coinvolgimento del paziente nella presa delle decisioni in ambito medico. Un accesso facilitato e mirato alle migliori evidenze scientifiche potrebbe permettere al paziente di partecipare in modo attivo alle decisioni che riguardano la propria salute, valutando in modo consapevole e con fonti sicure i trattamenti che vengono a lui proposti.

Per quanto riguarda la realtà di "casa nostra", uno studio svolto da Liberati et al. nel 2015, afferma che l'interazione tra i clinici e la letteratura scientifica è gran lungi dall'essere ottimale, infatti i clinici stessi sono in generale poco propensi ad utilizzare le evidenze come guida nel processo decisionale. A questo si aggiunge la scarsa capacità degli interventi formativi e di miglioramento (ad esempio interventi di audit e feedback, l'uso di opinion leader o incentivi professionali) nel modificare tale atteggiamento. Negli ultimi dieci anni il SSN ha investito ingenti

risorse per migliorare l'infrastruttura tecnologica degli ospedali, e tra gli scopi di tale ammodernamento vi era anche la facilitazione e l'incentivo ad utilizzare di più e meglio le evidenze scientifiche, grazie a strumenti che ne consentissero un accesso facilitato, mirato ed immediato [23]. Ma questo non ha comportato significativi miglioramenti.

1.3 Randomized Controlled Trial

Lo studio randomizzato controllato (RCT) è un disegno utilizzato per le sperimentazioni cliniche nelle quali si valuta l'efficacia di nuovi farmaci o trattamenti. I soggetti reclutati per l'analisi vengono allocati casualmente nel gruppo di intervento (con la nuova terapia) o in quello di controllo; questi ultimi possono non essere sottoposti ad alcun trattamento, a quello tradizionale, oppure al placebo.

Vengono successivamente calcolati gli outcome in analisi all'interno dei due gruppi e ne vengono valutate le eventuali differenze [24].

Affinché l'RCT possa mostrare un possibile nesso causale tra un outcome ed un trattamento, è necessario che i gruppi di controllo ed intervento siano confrontabili per tutto ciò che concerne le altre variabili che possono influire sull'esito dell'analisi. Questa condizione, che rappresenta l'assunto di validità di qualunque modello probabilistico, può essere soddisfatta solo con l'assegnazione casuale (randomizzazione) dei pazienti ai trattamenti in studio.

Quindi, i due concetti fondamentali perché si possa parlare di RCT (la struttura è riassunta in *fig.11*) sono:

- Randomizzazione;
- Cecità.

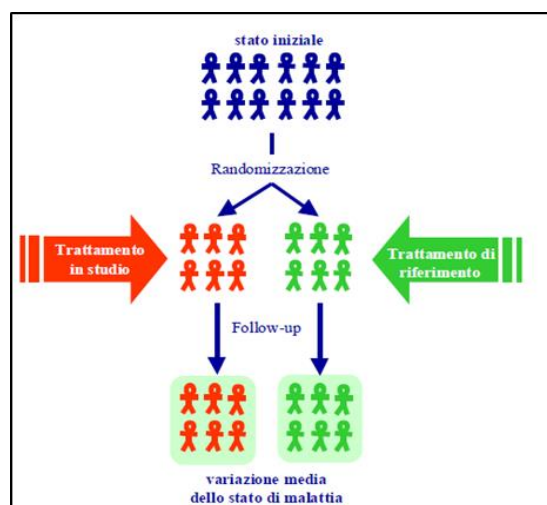


Figura 11 Struttura e organizzazione di un RCT.

La conoscenza da parte del paziente del tipo di trattamento a cui verrà sottoposto può influire sull'outcome: esso può per esempio considerare più favorevolmente una cura piuttosto che un'altra (ad esempio il farmaco piuttosto che il placebo). Non informare il soggetto circa il gruppo di appartenenza (cecità), evita questo tipo di distorsioni e permette di effettuare uno disegno sperimentale a cecità semplice.

D'altra parte anche il medico/ricercatore potrebbe essere influenzato inconsciamente dalla conoscenza del trattamento al quale ogni paziente è sottoposto, quindi si potrebbe introdurre una distorsione nella rilevazione dei segni clinici. Ciò può essere evitato ricorrendo al disegno sperimentale a cecità doppia: né il medico né il paziente sono a conoscenza di quale trattamento sia effettivamente somministrato a chi. Nel presente lavoro di tesi si utilizzerà un modello sperimentale a cecità doppia.

I disegni di studio controllato e randomizzato in uso oggi per la valutazione dell'efficacia terapeutica, si possono dividere in due grandi categorie:

- disegni “entro pazienti”: ciascun paziente riceve in successione i due o più trattamenti in studio. In tale caso è randomizzata la sequenza con cui i trattamenti sono somministrati a ciascun paziente, piuttosto che i trattamenti stessi;
- disegni “tra pazienti” (utilizzato nella presente trattazione): due o più trattamenti sono valutati contemporaneamente in altrettanti gruppi di pazienti; l'assegnazione dei trattamenti ai pazienti avviene mediante randomizzazione.

I disegni “tra pazienti” possono essere ulteriormente classificati in 3 categorie:

- disegni completamente casualizzati: prevedono la semplice randomizzazione dei pazienti a uno dei trattamenti in studio;
- disegni casualizzati stratificati (*fig.12*): prevedono dapprima di stratificare la casistica in funzione di certe caratteristiche dei pazienti inclusi, e solo successivamente di assegnare casualmente i pazienti di ogni strato a uno dei trattamenti in studio. La stratificazione della casistica riconosce due obiettivi tra loro legati:
 - il controllo di quella parte della variabilità dell'esito spiegata dalla variabile di stratificazione;
 - la stima dell'effetto medio dell'esposizione (o del trattamento nel nostro caso) tra i livelli della variabile di stratificazione.

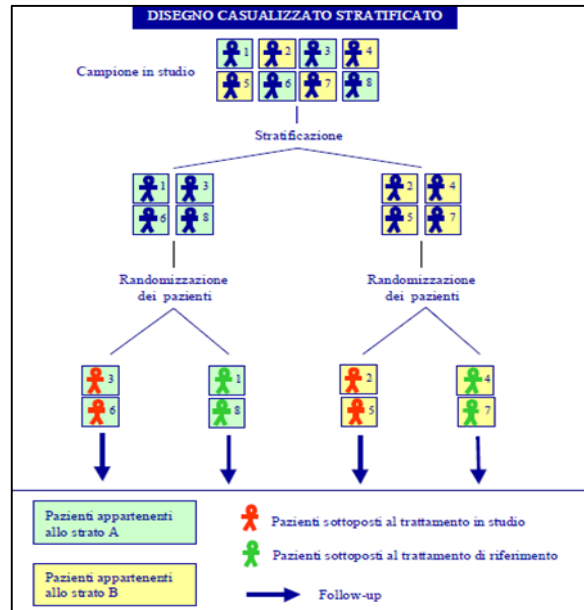


Figura 12 Schematizzazione del processo di stratificazione.

Nella trattazione seguente viene utilizzato questo metodo e vengono considerate le classi di età e il sesso come variabili di stratificazione.

- disegni fattoriali: utilizzati quando l'obiettivo primario dello studio è quello di valutare l'effetto singolo e combinato di due o più trattamenti, per cui i pazienti vengono assegnati casualmente a ognuna delle combinazioni dei livelli con cui si esplicano i trattamenti in studio [25, 26].

Per la valutazione della qualità di un RCT esistono dei criteri riconosciuti a livello internazionale. Essi sono evidenziati in *fig.13* [27]:

1. È stato utilizzato un metodo di randomizzazione?.....	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Non riportato <input type="checkbox"/>
2. I gruppi erano simili all'ingresso nello studio in riferimento ai più importanti indicatori prognostici?.....	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Non riportato <input type="checkbox"/>
3. Sono stati specificati i criteri di elegibilità?.....	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Non riportato <input type="checkbox"/>
4. I valutatori dell'esito operavano in condizioni di cecità?.....	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Non riportato <input type="checkbox"/>
5. I medici che fornivano il trattamento operavano in condizioni di cecità?.....	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Non riportato <input type="checkbox"/>
6. I pazienti erano tenuti all'oscuro del trattamento ricevuto?.....	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Non riportato <input type="checkbox"/>
7. Le stime puntuali e intervallari delle misure di esito erano chiaramente presentate nel rapporto?.....	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Non riportato <input type="checkbox"/>
8. L'analisi dei dati è stata effettuata secondo il principio dell'intenzione al trattamento?.....	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Non riportato <input type="checkbox"/>

Figura 13 Criteri per la valutazione di un RCT.

1.4 Computerized Decision Support Systems (CDSSs)

I sistemi CDSS (Clinical – o Computerized – Decision Support System), sono sistemi utilizzati dagli operatori sanitari, e in alcuni casi anche dai pazienti, in diversi contesti per facilitare l'applicazione della medicina basata sulle evidenze (*cap.1.2*), e aventi come ultimo scopo quello di migliorare la qualità delle cure ^[28].

Si definisce CDSS (o SSDC in italiano) un sistema informativo che ha lo scopo di supportare il processo di presa delle decisioni in clinica, collegando le informazioni paziente-specifiche contenute nella EHR con la conoscenza basata sulle evidenze, per generare messaggi caso-specifici. L'implementazione della EBM significa che i messaggi generati dal CDSS debbano essere basati su letteratura o su evidenze a priori e non su opinioni di esperti. Tale conoscenza deve essere fornita ai professionisti sanitari attraverso mezzi elettronici (per esempio computer, smartphone, tablet ecc) ^[29]. La struttura generale di un CDSS è riportata in *fig.14*.

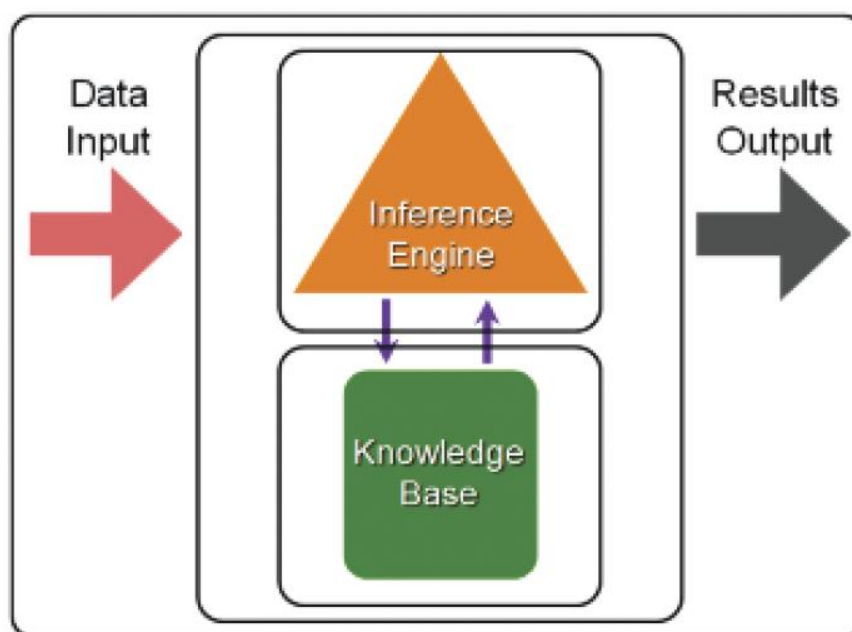


Figura 14 Struttura generale di un CDSS, esso si basa su di una macchina inferenziale che interroga un knowledge-base per ricavare le regole più appropriate (output results) per i dati del paziente che vengono forniti in input al sistema stesso.

Dagli esempi presenti in letteratura si osserva come il maggiore impiego di sistemi CDSS, in ambito clinico e domestico, sia legato alla farmacovigilanza e alla corretta prescrizione delle terapie. Vengono citati ad esempio il lavoro di Griffey et al. ^[30] dove il sistema è pensato per supportare la scelta della terapia farmacologica in real-time, nell'emergenza per il paziente anziano. Un altro lavoro pubblicato, che affronta le medesime tematiche, è quello di O'Sullivan et al. ^[31] dove il sistema software CDSS è usato per la prevenzione delle conseguenze delle interazioni tra farmaci nel paziente anziano. In questo caso al medico non veniva fornita solo la

presenza dell'interazione ma anche il suo livello di gravità. Ci sono poi altre applicazioni sempre legate a specifiche categorie di pazienti, ad esempio i soggetti diabetici (come riportato da Ali et al. [32] e da Sequist et al. [33]).

I CDSS, incentrati su una base di conoscenza (knowledge-base), applicano regole ai dati del paziente mediante un motore inferenziale e forniscono i risultati all'utente finale. In Italia i CDSS non sono ancora diffusi, mentre la loro adozione nel resto dell'Europa e in nord America rappresenta un fenomeno in grande espansione. Secondo uno studio di Frost & Sullivan, nota società di ricerche di mercato, il giro di affari creato da questi sistemi è stato nel 2009, nelle aree sopra indicate, di oltre 137 milioni di dollari con una stima di crescita ad oltre 375 milioni entro il 2016 [17].

La medicina basata sulle prove di efficacia presuppone un processo sistematico di indagine, valutazione ed uso dei risultati della ricerca scientifica come base per le decisioni cliniche ed è oggi considerata uno strumento chiave per migliorare la qualità dei servizi sanitari. Tuttavia, le interazioni tra clinici ed evidenze è lontana dall'essere ottimale, e diversi studi rilevano una scarsa propensione da parte degli operatori ad utilizzare le evidenze come guida nel processo decisionale. A questo si aggiunge la scarsa capacità degli interventi formativi e di miglioramento di modificare tali atteggiamenti. Gli ostacoli nell'uso delle evidenze scientifiche più spesso menzionati dai professionisti sanitari consistono in:

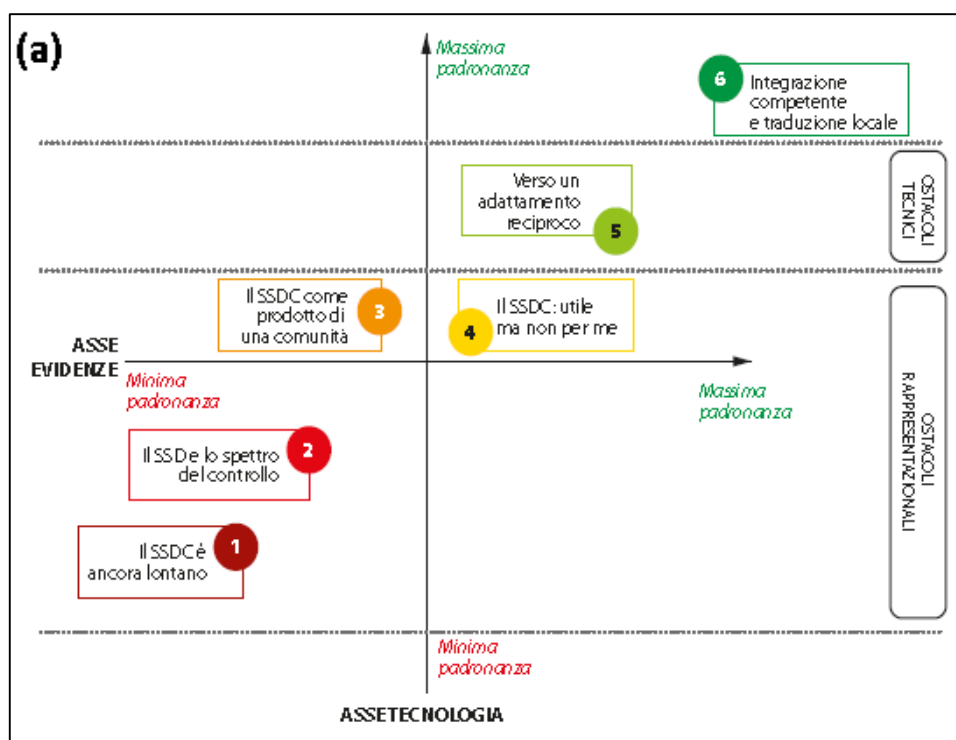
- vincoli di tempo;
- difficoltà di utilizzo dei sistemi informativi, percepiti come troppo complessi;
- interpretazione e applicazione dei risultati della ricerca.

Tuttavia i CDSS di ultima generazione offrono una soluzione alla maggior parte di tali inconvenienti. Studi recenti, inoltre, rilevano che i CDSS, se utilizzati correttamente, possono comportare una serie di miglioramenti nella pratica clinica:

- maggiore sicurezza nella prescrizione clinica;
- maggiore uso delle cure preventive;
- maggior numero di informazioni riguardanti la storia clinica del paziente;
- maggiore aderenza alle linee guida già presenti in letteratura.

Nonostante tutto ciò i clinici non sembrano seguire tali raccomandazioni, ignorandole fino al 96% delle volte [23].

Secondo l'analisi condotta da Liberati et al. [23] è possibile discretizzare il processo di adozione del CDSS come un percorso che si organizza in 6 posizionamenti (*fig.15a*), non necessariamente progressivi, ma corrispondenti a 6 possibili esperienze di utilizzo. Tale modello è stato ricavato a partire dall'analisi di dati raccolti mediante interviste condotte in diverse realtà cliniche, che potessero ben rappresentare la situazione generale in Italia. Le esperienze di utilizzo incluse nel modello si distinguono in base ad una differente percezione di padronanza del CDSS e ai diversi tipi di ostacoli all'adozione del sistema stesso. Facilitare l'integrazione del CDSS sembra richiedere un processo di legittimazione delle sue fonti e dello strumento. Questo è ottenibile mediante un coinvolgimento di tutte le figure professionali tra le quali si deve instaurare un dialogo aperto al fine di favorire regolazioni reciproche tra tecnologia e pratica clinica. In questo posizionamento le leve top-down dovrebbero essere sostituite da strategie bottom-up. Sempre grazie ad un modello sviluppato nell'articolo sopra citato, vengono suggerite una serie di leve da applicare nei vari stadi di adozione della tecnologia e dell'evidenza clinica, per riuscire ad aumentare sia l'accettazione della tecnologia stessa, sia l'utilizzo della medicina basata su evidenze. La *fig.15b* ci mostra una sintesi di tali leve.



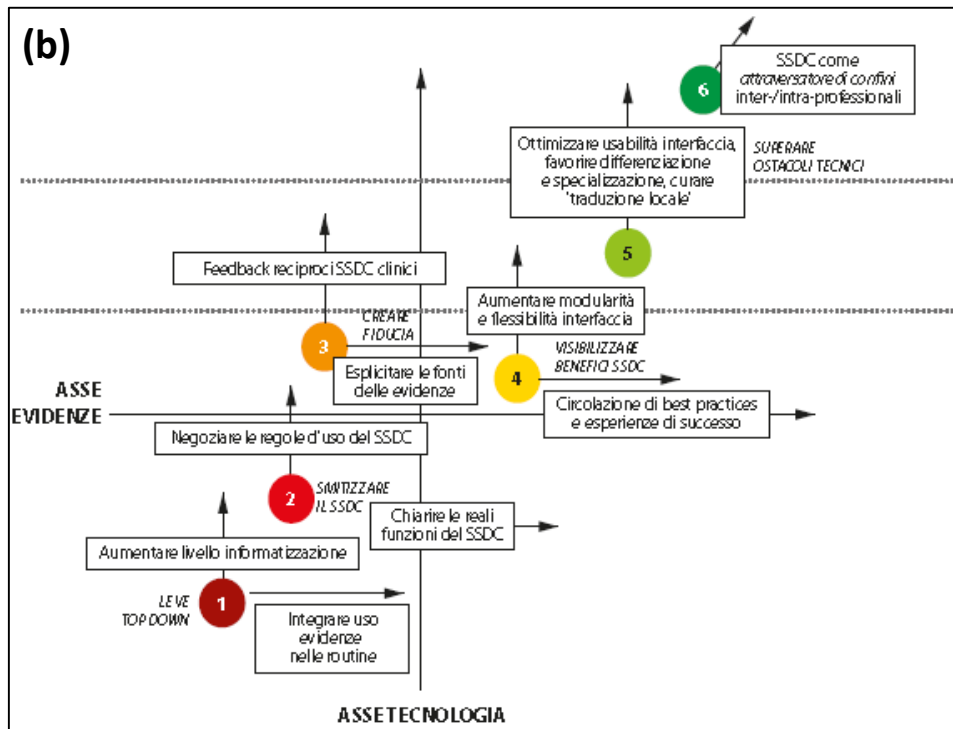


Figura 115 (a) i 6 posizionamenti in rapporto agli assi "tecnologia" ed "evidenze"; (b) i 6 posizionamenti e le leve per superare gli ostacoli all'adozione dei SSDC.

Per valutare l'introduzione del sistema CDSS nella realtà clinica, il metodo più utilizzato è quello di effettuare studi randomizzati controllati, la cui struttura è stata spiegata nel *cap1.3* [31 ÷ 33].

1.5 Padua Score

Per comprendere appieno le funzionalità incluse nel supporto decisionale oggetto della presente tesi è necessario introdurre la scala clinica "Padua Score".

Si definisce Tromboembolismo Venoso (TEV) una condizione patologica che comprende due quadri clinici: la Trombosi del Sistema Venoso Profondo (TVP) e l'Embolia Polmonare (EP). Si tratta di due manifestazioni della stessa malattia in quanto nel 70% delle EP (anche se subcliniche) si rileva una TVP, ed il 30-50% dei casi di TVP si complicano con una EP.

L'incidenza del TEV nella popolazione generale è di circa 1-2 casi per 1000, anche se si ritiene che solo 1/3 di essi sia diagnosticato. Nei pazienti ospedalizzati la prevalenza è del 25% circa e, di questi, la metà è ricoverato presso reparti di Area Medica, con conseguente aumento della morbilità e mortalità. Si tratta di soggetti con patologie acute i quali presentano, proprio a causa delle affezioni delle quali sono portatori, un forte rischio di TEV.

Il 10-30% circa dei pazienti ricoverati in medicina interna ha il rischio di sviluppare una TVP, oppure una EP e quest'ultima è una delle principali cause di mortalità (l'EP è fatale nel 10% dei

casi nei pazienti ospedalizzati) ed è di frequente riscontro all'esame autoptico di pazienti dei reparti internistici, deceduti in ospedale.

Nonostante questo, nella maggior parte dei pazienti, la diagnosi di TEV non viene neppure sospettata, sia per la rapidità di comparsa ed evoluzione del quadro clinico, sia perché i sintomi sono spesso sfumati o addirittura assenti (70% dei casi), per cui la manifestazione primaria può essere una EP massiva con esito fatale.

È ormai universalmente acquisito che non solo nei pazienti chirurgici, ma anche e soprattutto nei pazienti di tipo medico, ricoverati per patologia acuta, è necessario valutare il rischio di TEV e mettere in atto un'appropriata e tempestiva strategia preventiva e terapeutica.

TVP ed EP si possono sviluppare nel 10.9÷14.9% dei casi se non viene applicata la tromboprofilassi, che, viceversa, in medicina può ridurre significativamente il rischio di TEV nei soggetti con anamnesi positiva.

Nonostante sia raccomandata una tromboprofilassi nei pazienti a rischio, e questo in campo chirurgico ha trovato ampia applicazione riducendo la mortalità, in medicina essa non è stata sempre attuata in modo sistematico, per la scarsa percezione del problema e l'incertezza sulla stratificazione dei soggetti a rischio ^[34].

Una meta-analisi eseguita su 9 studi, condotti su 19958 pazienti medici acuti, ha dimostrato che la profilassi farmacologica riduce significativamente l'insorgenza di embolia polmonare sintomatica (rischio relativo RR 0.43) e di embolia polmonare fatale (RR 0.38) senza incrementare significativamente il rischio di sanguinamento maggiore (RR 1.32) ^[35]. Sulla base di questi dati le linee guida ACCP (regole della American College of Clinical Pharmacy) raccomandano che, in pazienti ospedalizzati per una patologia medica acuta ad aumentato rischio di trombosi, venga eseguita la tromboprofilassi con eparina a basso peso molecolare (LMWH), eparina non frazionata a basso dosaggio (LDUH) o fondaparinux (Grado 1B) e viene suggerito di non estendere la durata della tromboprofilassi oltre il periodo di immobilizzazione del paziente o dopo la degenza ospedaliera.

La stratificazione del rischio trombotico di pazienti medici ospedalizzati risulta spesso complessa a causa della loro eterogeneità, per cui non risulta semplice identificare i pazienti da sottoporre a tromboprofilassi.

In uno studio prospettico osservazionale condotto su 1180 pazienti ricoverati in ambiente medico è stata valutata l'applicazione di uno score di rischio (Padua Prediction Score) che ha preso in considerazione 11 fattori di rischio trombotico e ha classificato i pazienti in basso rischio (< 4

punti; circa 60% dei pazienti) o alto rischio (≥ 4 punti; circa 40% dei pazienti) in base al punteggio totalizzato.

In considerazione di questi dati e della necessità di uniformare la stratificazione del rischio in ambiente medico, gli autori della IX edizione delle linee guida ACCP hanno utilizzato il Padua Prediction Score per la definizione del paziente ad aumentato rischio trombotico da sottoporre a tromboprofilassi [36].

Di seguito (tab.4) vengono riportati i fattori di rischio per TVP e EP con i rispettivi punteggi.

Fattore di rischio	Punteggio
<i>Cancro</i>	3
<i>Precedente TEV</i>	3
<i>Ridotta mobilità</i>	3
<i>Trombofilia nota</i>	3
<i>Recente trauma o intervento chirurgico (< 30 gg)</i>	2
<i>Età ≥ 70</i>	1
<i>Insufficienza respiratoria o cardiaca</i>	1
<i>Stroke ischemico o infarto del miocardio</i>	1
<i>Patologie reumatologiche o infettive acute</i>	1
<i>Obesità</i>	1
<i>Terapia ormonale</i>	1

Tabella 4 punteggi da attribuire ai fattori di rischio per il calcolo del Padua Score.

1.6 Sensibilità, Specificità, Valore Predittivo

Per la diagnosi di molte patologie è necessario effettuare dei test clinici; di seguito in tabella vengono riportate le diverse possibilità di esito dell'esame nelle differenti condizioni patologiche del paziente (tab.5).

		Malattia		Totale
		Presente	Assente	
Risultato del test	Positivo	Vero positivo	Falso positivo	Positivi al test
	Negativo	Falso negativo	Vero negativo	Negativi al test
Totale		Malati	Sani	Pazienti

Tabella 5 Framework per l'impostazione dell'analisi statistica.

Per valutare l'efficacia di test diagnostici è necessario identificare degli indicatori che ne possano specificare qualità e funzionalità.

I principali criteri utilizzati sono

- Sensibilità;
- Specificità;
- Valore predittivo positivo;
- Valore predittivo negativo.

1.6.1 Sensibilità

Si definisce *sensibilità* (SE) la probabilità che il test risulti positivo condizionato alla presenza della malattia. Questa quantità è stimata dalla proporzione di pazienti con la malattia nei quali il test risulta positivo:

$$SE = \frac{\text{Veri Positivi}}{\text{Totale Malati}}$$

1.6.2 Specificità

Si definisce *specificità* (SP) la probabilità che il test risulti negativo condizionato dall'assenza della malattia. Questa quantità è stimata dalla proporzione di pazienti senza la malattia nei quali il test risulta negativo:

$$SP = \frac{\text{Veri negativi}}{\text{Totale Sani}}$$

Sensibilità e specificità definiscono nel complesso la validità del test diagnostico e questi possono assumere valori compresi tra 0 e 1. Un test ideale dovrebbe essere caratterizzato da sensibilità e specificità contemporaneamente pari al 100%. Sfortunatamente non si dispone, né è possibile pensare di disporre, di simili test per l'accertamento di qualsivoglia stato. Ciò comporta la necessità di scegliere le caratteristiche operative del test (privilegiando la sua sensibilità o specificità) sulla base della specifica situazione in cui si sta operando.

La scelta di un *test molto sensibile* viene solitamente effettuata nel caso in cui:

1. tutti i casi di malattia che si presentano all'osservazione dovrebbero essere riconosciuti come tali in quanto la mancata diagnosi comporterebbe gravi rischi per la salute del paziente;

2. diagnosi falsamente positive, seppur numerose, non comportano gravi danni (vengono effettuati test successivi di conferma).

In queste condizioni si diagnosticano malattie severe ma trattabili quali ad esempio la tubercolosi, la sifilide o il morbo di Hodgkin.

In sintesi, si dovrebbe preferire un test sensibile nelle situazioni in cui è necessario escludere la malattia con ragionevole certezza.

La scelta di un *test molto specifico* viene solitamente effettuata nel caso in cui:

1. tutti gli individui liberi dalla malattia in esame che si presentano all'osservazione dovrebbero essere riconosciuti come tali in quanto errori diagnostici di questo tipo comporterebbero gravi danni psicologici e materiali per i pazienti;
2. le diagnosi falsamente negative, seppur numerose, non comportano gravi danni per il paziente (vengono effettuati successivamente test di conferma).

In queste condizioni si trovano malattie gravi ma attualmente non curabili (ad esempio la sclerosi multipla).

In sintesi, si dovrebbe preferire un test specifico nelle situazioni in cui è necessario che un risultato positivo permetta di diagnosticare la malattia con ragionevole certezza.

Sensibilità e specificità sono indicatori che forniscono informazioni sulla probabilità che il test risulti positivo (o negativo) in un individuo con (o senza) la malattia.

Se la necessità è quella di valutare la probabilità che la malattia sia presente (o assente) data la positività (o negatività) del test vengono utilizzate due diverse quantità: il valore predittivo positivo e il valore predittivo negativo del test. Il calcolo di questi indicatori permettono di valutare l'effettiva funzionalità del test nell'indagine diagnostica ^[37].

1.6.3 Valore Predittivo Positivo

Si definisce *valore predittivo positivo* (VPP) la probabilità che la malattia sia presente condizionata dalla positività al test ed è stimato dalla proporzione di pazienti positivi al test nei quali la malattia è presente:

$$VPP = \frac{\text{Veri positivi}}{\text{Totale positivi}}$$

1.6.4 Valore Predittivo Negativo

Si definisce *valore predittivo negativo* (VPN) la probabilità che la malattia sia assente condizionata dalla negatività al test ed è stimato dalla proporzione di negativi al test nei quali la malattia è assente:

$$VPN = \frac{\text{Veri negativi}}{\text{Totale negativi}}$$

Esiste una specifica relazione tra la prevalenza (PR) della malattia e il valore predittivo positivo utilizzato per la diagnostica della patologia:

$$VPP = SE * \frac{PR}{SE * PR + ((1 - SP) * (1 - PR))}$$

Quando la prevalenza della malattia nella popolazione in esame è relativamente alta (ovvero quando la probabilità di malattia a prescindere dai risultati del test – o *probabilità pre-test* – è elevata) il test ha una sua reale utilità in quanto ogni risultato positivo è fortemente suggestivo di malattia: in questo caso è elevata la probabilità di malattia tra i positivi al test (valore predittivo positivo) ovvero la sua *probabilità post-test*.

Al contrario per bassi valori di prevalenza (ovvero se la malattia è rara e dunque la *probabilità pre-test* è bassa) il valore predittivo positivo scende vicino allo zero e il test diviene praticamente inutile ai fini diagnostici: in questo caso è bassa la sua *probabilità post-test*.

La relazione funzionale tra l'Odds e il valore predittivo positivo è:

$$Odds = \frac{VPP}{(1 - VPP)}$$

L'odds della prevalenza è invece:

$$Odds \text{ prevalenza} = \frac{PR}{(1 - PR)}$$

e la caratteristica operativa del test è:

$$\frac{VPP}{(1 - VPP)} = \frac{\frac{PR}{(1 - PR)}}{\frac{SE}{(1 - SP)}}$$

Per valutare l'efficacia di un test è necessario effettuare le seguenti considerazioni:

- In un test perfetto (con SE = 1 e SP = 1), la predittività positiva sarebbe VPP=1; in altri termini il test ha un contenuto informativo tale da consentire l'esatta predizione dello stato di malattia;
- In un test inutile (con SE = 0.5 e SP = 0.5), la predittività positiva sarebbe VPP = PR; in altri termini il test non ha alcun contenuto informativo visto che non aggiunge nulla in termini di predittività alla *probabilità pre-test*;
- In un test caratterizzato da qualità intermedia tra questi due estremi la predittività positiva sarebbe $PR < VPP < 1$. Queste sono le condizioni in cui solitamente un medico si trova ad effettuare test diagnostici per cui è necessario che tenga in considerazione che il test è tanto più predittivo dello stato di malattia quanto ^[38]:
 - migliori sono le caratteristiche operative del test;
 - più elevata è la *probabilità pre-test* (o se si preferisce maggiore è il sospetto clinico) che il paziente sia affetto dalla malattia.

1.7 EBMeDS e Protocollo “COMputerized DEcision Support”

A questo punto si può ritenere conclusa la fase introduttiva, il cui scopo era quello di fornire una panoramica riguardo i sistemi di supporto decisionale. Si può ora entrare nel merito del prodotto oggetto di tale trattazione.

1.7.1 EBMeDS

Evidence-Based Medicine electronic Decision Support (EBMeDS) è il primo sistema di supporto alle decisioni cliniche (CDSS) disponibile in Italia grazie alla distribuzione della ditta Medilogy.

Medilogy è un'azienda che persegue l'obiettivo di connettere “attraverso l'uso delle ICT” i diversi professionisti clinici e i pazienti in un modello di salute in rete, basato sulla collaborazione e la condivisione di informazioni circa i processi di cura.

EBMeDS è sviluppato dalla Duodecim Medical Publication, casa editrice di proprietà della Duodecim (dal 1881), la più importante società scientifica di medici finlandesi, che conta oltre 20000 membri (più del 90% di tutti i medici del Paese). EBMeDS contestualizza e rende disponibile l'EBM durante la pratica clinica quotidiana. A partire da un vasto Knowledge Base, costituito da evidenze, linee guida e altro materiale, sono stati prodotti oltre 800 script che il motore inferenziale applica ai dati strutturati del paziente ricevuti dai sistemi clinici di gestione dati, restituendo promemoria, suggerimenti terapeutici e link specifici relativi alle linee guida appropriate per il caso specifico.

EBMeDS può essere utilizzato in differenti modalità e scenari:

- Supporto alle decisioni al punto di cura;
- Organizzazione delle informazioni cliniche;
- Virtual health check.

Nella presente trattazione verranno analizzati solo il primo e il terzo scenario, in quanto il secondo non è stato implementato presso l'ASST di riferimento, essendo già presente un'efficace ed efficiente organizzazione delle informazioni paziente specifiche.

Per quanto riguarda il supporto alle decisioni al punto di cura, attraverso una semplice integrazione con l'EHR, EBMeDS può restituire promemoria, suggerimenti terapeutici e link specifici alle linee guida contestuali al caso clinico trattato. I contenuti variano in funzione del profilo dell'utente (medico, infermiere o OSS) e hanno lo scopo di suggerire approfondimenti, fornire avvertenze, evidenziare rischi o aiutare nella scelta della procedura diagnostica/terapeutica più appropriata ^[17]. Si citano tra gli utilizzatori anche coloro che si occupano della gestione materiale del paziente, infermieri ed OSS, in quanto sono presenti suggerimenti e promemoria legati alla gestione quotidiana del paziente relativamente ad una specifica condizione/patologia.

Per fornire tali informazioni il motore EBMeDS interagisce con diversi moduli:

- *Drug assistant*: a fronte dei codici dei farmaci restituisce avvisi su interazioni, controindicazioni, indicazioni terapeutiche. I contenuti di questo modulo sono forniti da diversi database internazionali (tra cui SFINX e Pharao).
- *Knowledge Assistant*: a fronte dei dati demografici del paziente, dei fattori di rischio, delle diagnosi, terapie, indagini, procedure, ecc., il sistema restituisce promemoria, avvisi e allarmi.
- *Guideline Assistant*: a fronte dei codici diagnostici restituisce i link alle linee guida
- *Form Assistant*: a fronte dei dati del paziente, alimenta form per l'elaborazione dei dati (calcolatori, schede di registrazione, ecc.) ^[39].

È possibile anche fornire, da parte dell'utilizzatore, un feedback riguardo gli script mostrati, così da partecipare attivamente al miglioramento della base di conoscenza.

L'altro scenario di interesse riportato per l'uso di EBMeDS è la sua applicazione per l'analisi massiva di dati per valutare la compliance rispetto a linee guida ed evidenze. In questo modo è

possibile esaminare i comportamenti prescrittivi, l'aderenza ai protocolli e i fattori di rischio della popolazione assistita.

Questa funzione può essere adoperata anche per costruire delle liste di azioni dei report di indicatori o dei grafici rispetto ai livelli di performance attesi.

Per integrare EBMeDS con un software clinico è sufficiente che questo realizzi una query in formato XML e gestisca il flusso di ritorno che può essere in formato HTML o XML (protocollo query/response).

I dati devono essere strutturati, ossia codificati con uno dei nomenclatori supportati. EBMeDS supporta un vasto insieme di codifiche, tra cui ICD9, ICD9CM, ICD10, ICPC, ATC, LOINC, SNOMED. Può inoltre supportare codifiche nazionali o regionali (ad esempio il CRS-SISS di RL).

EBMeDS è oggi utilizzato in molti paesi europei, in Asia e negli USA, grazie all'integrazione con diverse cartelle cliniche elettroniche. In alcuni Paesi è stato adottato a livello nazionale. Sia la knowledge base, sia EBMeDS sono stati certificati dall'NHS (servizio sanitario nazionale inglese), sia per ciò che riguarda la metodologia di produzione dei contenuti, sia per il funzionamento come CDSS ^[17].

EBMeDS grazie all'applicazione MediDSS ACTIVE, può essere facilmente integrato con i sistemi clinici di EHR preesistenti che, nel caso dell'ASST in esame, è Tabula Clinica.

Le immagini seguenti mostrano in dettaglio l'applicazione integrata in Tabula Clinica.

Accedendo all'applicativo per la cartella clinica elettronica Tabula Clinica, si nota il pop-up (contornato in rosso) di messaggistica sulla sinistra, con riportati i messaggi nuovi e i totali presenti.

The screenshot displays a medical software interface with a green header bar. The header contains the user's name 'TULIPANO GIALLO', location 'Vimercate', and system information 'CEDVIME CEDVIME Regione Lombardia'. A 'LOG OFF' button is visible. The main content area is titled 'Tabula Clinica' and features a patient record for 'Prova' with fields for 'Cognome', 'Nome', 'Data e Ora di Ricovero', 'Data di Nascita', and 'Numero Telefono'. The 'Diagnosi presuntive' section lists 'pielonefrite calcolotica destra'. A left sidebar contains navigation options like 'Clinical Summary', 'Messaggi 1/3', 'Servizi Ext.', 'RUR', and 'Diari'. A right sidebar provides a 'DATI GENERALI' menu with options such as 'VALUTAZIONE PAZIENTE', 'DIARI', 'ESAMI/VISITE', 'INTERVENTI', 'FARMACOTERAPIA', 'PARAMETRI', 'ATTIVITA'', and 'PROGETTO RIABILITATIVO'.

Accedendo alla funzione si viene reindirizzati sull'applicativo MediDSS, e la prima pagina mostra gli avvisi/alert presenti (in blu sono riportati i nuovi mentre in nero quelli già visionati). A lato e sotto sono presenti diverse funzioni (come evidenziato), mentre cliccando direttamente sulla regola è possibile visualizzarne i dettagli.



Accedendo alla funzione “Richieste” in basso, si viene trasferiti in una pagina dove sono riepilogati tutti i dati sul paziente utilizzati dal sistema per valutare quali siano gli alert più adeguati: data di nascita, sesso, alcuni score, farmaci prescritti, esami eseguiti ecc...

TABULA CLINICA Nascondi X Chiudi X

MediDSS 1.4 **Richiesta**

Vimercate AO **2016010665**

Risultati Prova

Dynamed system Data di Nascita 02/02/1943

Cronologia versioni Donna

Privacy Policy Non Fumatore

Info Licenza Padua Score 1

Misurazioni

LOINC: 8867-4	bpm(*) : 83	83	prevista per il: 01/06/2016
LOINC: 8462-4	Diastolica (mmHg)(*) : 90	90	prevista per il: 01/06/2016
LOINC: 8480-6	Sistolica (mmHg)(*) : 120	120	prevista per il: 01/06/2016
LOINC: 8867-4	bpm(*) : 92	92	prevista per il: 01/06/2016
LOINC: 8310-5	°C(*) : 36,3	36,3	prevista per il: 01/06/2016
LOINC: 8480-6	Sistolica (mmHg)(*) : 110	110	prevista per il: 31/05/2016
LOINC: 8462-4	Diastolica (mmHg)(*) : 70	70	prevista per il: 31/05/2016
LOINC: 8867-4	bpm(*) : 89	89	prevista per il: 31/05/2016
LOINC: 8310-5	°C(*) : 36,5	36,5	prevista per il: 31/05/2016
LOINC: 1988-5	P--PROTEINA C REATTIVA	35	prevista per il: 31/05/2016
LOINC: 2823-3	P--POTASSIO	4,1	prevista per il: 31/05/2016
LOINC: 2160-0	P--CREATININA	0,85	prevista per il: 31/05/2016
LOINC: 2951-2	P--SODIO	139	prevista per il: 31/05/2016
LOINC: 8462-4	Diastolica (mmHg)(*) : 80	80	prevista per il: 30/05/2016
LOINC: 8480-6	Sistolica (mmHg)(*) : 120	120	prevista per il: 30/05/2016
LOINC: 8867-4	bpm(*) : 98	98	prevista per il: 30/05/2016
LOINC: 8310-5	°C(*) : 36,6	36,6	prevista per il: 30/05/2016
LOINC: 8310-5	°C(*) : 36,7	36,7	prevista per il: 29/05/2016
LOINC: 8462-4	Diastolica (mmHg)(*) : 80	80	prevista per il: 29/05/2016
LOINC: 8480-6	Sistolica (mmHg)(*) : 140	140	prevista per il: 29/05/2016
LOINC: 8867-4	hnm(*) : 95	95	prevista per il: 29/05/2016

Terapie

ATC: N02BE01	PARACETAMOLO (PERFALGAN *EV 50SA 100ML10MG/ML)	dal 21/05/2016
ATC: A02BC02	PANTOPRAZOLO SODICO SESQUIDRATO (PANTORC*14CPR GASTR 20MG)	dal 21/05/2016
ATC: C09CA04	IRBESARTAN (APROVEL*28CPR 150MG)	dal 21/05/2016
ATC: A10BH01	SITAGLIPTIN FOSFATO MONOIDRATO (JANUVIA*28CPR RIV 100MG)	dal 23/05/2016
ATC: J01MA02	CIPROFLOXACINA CLORIDRATO MONOIDRATO (CIPROFLOXACINA ABC*8CPR 500MG)	dal 23/05/2016
ATC: V03AF04	CALCIO LEVOFOLINATO (LEDERFOLIN*10CPR 7,5MG)	dal 24/05/2016
ATC: B03AA07	FERROSO SOLFATO (FERROGRAD*40CPR RIV 105MG R.C.)	dal 27/05/2016
ATC: B03BA01	CIANOCOBALAMINA (DOBETIN INIET 5F 1000MCG 1ML)	dal 30/05/2016

Richiesta Avvisi Linee Guida Dynamed CMR viewer

Nella funzione “CMR Viewer” è possibile trovare diverse informazioni utili per la gestione del paziente, in particolare in merito alle terapie farmacologiche. È presente, infatti, anche una tabella riportante i rischi associati ad ogni farmaco assunto, ed alle interazioni possibili tra le diverse cure concomitanti. È presente anche una sezione di riepilogo circa gli esami effettuati.



Revisione globale della terapia farmacologica

Revisione completa della terapia in base ai dati dei pazienti inseriti nel modulo eCRF utilizzando diverse banche dati di conoscenze. Per saperne di più su ogni sezione premere i tasti info. [i](#)

[Stampa revisione](#)

- Farmaci ed indicazioni 9
- Risultati delle misurazioni 6
- Promemoria 0
- Dosaggio nella disfunzione renale 0

Risultati delle misurazioni [i](#)

Nome	Risultato	Data
fs/P-Glucose		
HbA1c		
indice di massa corporea	26.4 kg/m2	2016-05-28
GFR		
P--SODIO	139	2016-05-31
P--CREATININA	0.85	2016-05-31

- Farmaci ed indicazioni 9
- Risultati delle misurazioni 6
- Promemoria 0
- Dosaggio nella disfunzione renale 0
- Interazioni tra farmaci 1
- Controindicazioni 0
- Dosaggio farmaco 0
- Effetti avversi potenzialmente causati da farmaci (PHARAO®) 9

Promemoria [i](#)

Nessun promemoria restituito

Dosaggio nella disfunzione renale [i](#)

Nessun promemoria restituito

Interazioni tra farmaci [i](#)

i CIPROFLOXACINA CLORIDRATO MONOIDRATO (CIPROFLOXACINA ABC*6CPR 500MG) / FERROSO SOLFATO (FERROGRAD*40CPR RIV 105MG R.C.). L'assorbimento di ciprofloxacina viene ridotto dalla somministrazione concomitante di preparazioni contenenti ferro; questa interazione potrebbe determinare livelli subterapeutici di ciprofloxacina. [D] **i**

Effetti avversi potenzialmente causati da farmaci (PHARAO®) [i](#)

Livello di rischio	A	A	D	A	A	A	A	A	A
	Effetto anticolinergico	Rischio sanguinamento	Coagulazione	Ortoztatismo	Prolungamento QT	Tossicità renale	Sedazione	Rischio convulsioni	Effetto serotoninergico
acido levofolinico	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ciprofloxacina	0	0	0	0	1	0	0	1	0
ferro	0	0	3	0	0	0	0	0	0
irbesartan	0	0	0	0	0	0	0	0	0
metformina	0	0	0	0	0	0	0	0	0
pantoprazolo	0	0	1	0	0	0	0	0	0
paracetamolo	0	0	0	0	0	0	0	0	0
sitagliptin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
vitamina B12	0	0	0	0	0	0	0	0	0

1.7.2 Protocollo

Per l'introduzione e la valutazione del sistema MediDSS nella realtà clinica di Vimercate è stato necessario presentare un Protocollo (chiamato CODES) alla commissione etica preposta alla autorizzazione della sperimentazione. Un riassunto delle parti salienti e rilevanti per questa trattazione è riportato in seguito, mentre il testo integrale del protocollo in lingua originale (inglese) è riportato in *Appendice A*.

1.7.2.1 Obiettivi

Lo studio mira a valutare l'efficacia del CDSS nella pratica clinica introdotto con lo scopo di migliorare la qualità delle cure offerte. Essa si può declinare in molti aspetti relativi alla pratica clinica quotidiana: aspetti tecnici, di lavoro individuale/collettivo, di carattere organizzativo e culturale.

1.7.2.2 Disegno dello studio

Lo studio si basa su un trial controllato randomizzato (RCT), con un tasso di allocazione nel gruppo di intervento o di controllo pari a 1:1. Il flowchart riassuntivo dello studio è mostrato in *fig.16*.

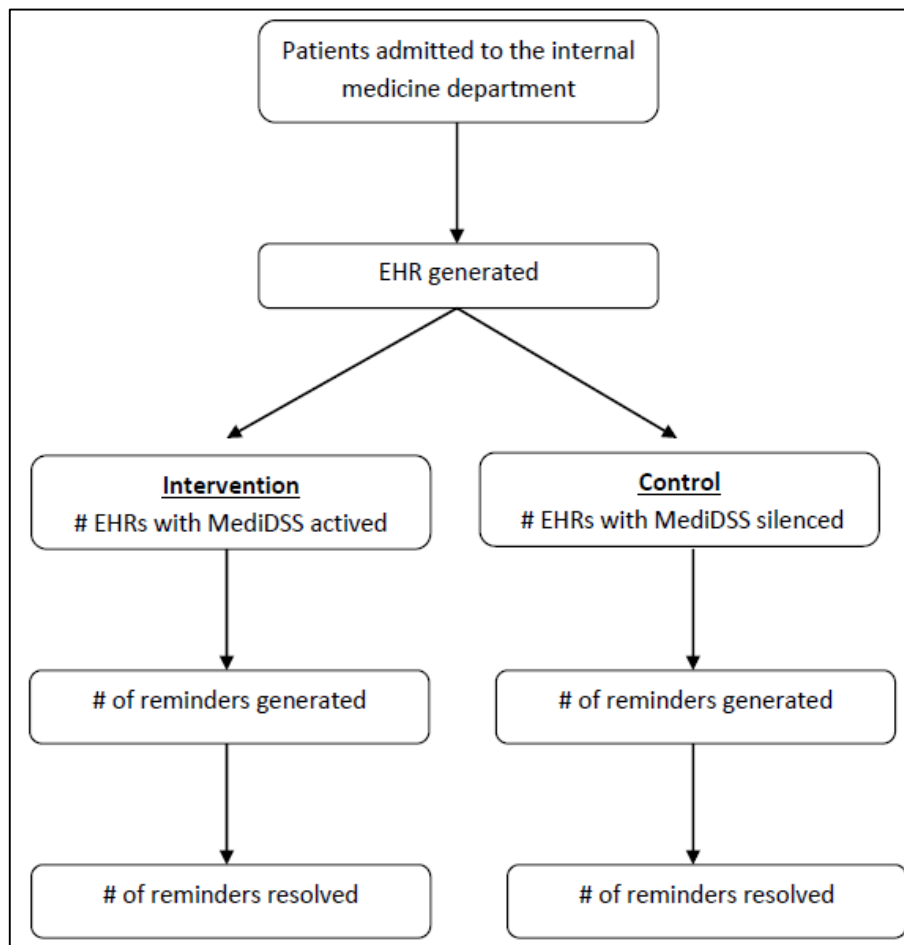


Figura 16 Flowchart riassuntivo della sperimentazione

Il CODES mira a valutare l'efficacia dei reminder prodotti dallo strumento MediDSS nella pratica clinica quotidiana, in merito a pazienti con caratteristiche cliniche individuali peculiari. Vengono reclutati tutti i pazienti ricoverati nel dipartimento internistico della azienda socio-sanitaria di Vimercate, senza applicare alcun criterio di esclusione.

Per incoraggiare la partecipazione da parte dello staff medico allo studio, alcuni rappresentanti dello stesso sono stati coinvolti nella selezione ed implementazione dello strumento. Un argomento di particolare interesse per l'ospedale è emerso essere la prevenzione del tromboembolismo venoso (VTE). Infatti la struttura accoglie un numero elevato di persone in età avanzata con possibile diagnosi di tale patologia, con un tasso di mortalità (tra i 30 e i 90 giorni) molto elevato. Per soddisfare tale esigenza, lo score relativo (Padua score) è stato inserito tra i dati forniti dal sistema, il quale eroga anche reminder ad hoc, se necessario.

I reminder forniti da MediDSS vengono mostrati a medici, infermieri ed operatore socio sanitario (OSS) all'interno della EHR solo per i soggetti appartenenti al gruppo di intervento. Durante il ricovero dei pazienti reclutati nel gruppo di controllo i reminder vengono generati ma non vengono mostrati al personale ospedaliero (sistema "silenzioso"), per cui questi seguono la normale pratica clinica precedente all'introduzione del software.

Gli outcome utilizzati per valutare l'efficacia del CDSS si suddividono in 2 categorie:

- Primari: tasso di risoluzione dei reminder fra i due gruppi (controllo ed intervento), con il razionale che più è alto il tasso di risoluzione migliore è la qualità delle cure;
- Secondari: mortalità intra-ospedaliera, giorni di degenza media durante il periodo di studio, aderenza al Padua score per la profilassi anti-trombotica.

Per stimare una possibile differenza fra i due gruppi si è calcolato un totale di 2046 reminder per ottenere una potenza del 90% e un errore di primo tipo del 5%. Si è stimato che in media ogni individuo otterrebbe un numero di reminder pari a 0.30 nel corso del ricovero, quindi si determina che sia necessario reclutare un totale di 6820 pazienti (3410 per gruppo). Questo dovrebbe corrispondere approssimativamente ad un periodo pari a 12 mesi.

I pazienti vengono randomizzati all'interno dei due gruppi con una allocazione stratificata attraverso i criteri di genere ed età (le classi sono: 0÷30, 31÷60, 61÷80, >80), ciò avviene immediatamente dopo la prima apertura della cartella clinica e l'allocazione viene mantenuta durante tutto il ricovero. La cecità nell'assegnazione ad uno dei due gruppi è cieca dal lato paziente mentre è parzialmente cieca dal lato operatore sanitario, in quanto si riesce ad indentificare in modo certo alcuni dei pazienti appartenenti al gruppo di intervento (perché si attiva almeno un alert), ma risulta impossibile distinguere un paziente arruolato per cui non si

sono attivati reminder da uno del gruppo di controllo. Questo grazie al sistema che mostra in entrambi i casi un numero di reminder presenti pari a 0/0.

Per effettuare le analisi sui dati il protocollo prevede l'utilizzo di metodi statistici parametrici (ad esempio il *t*-test) e non (ad esempio Mann-Whitney).

I dati raccolti per lo studio, oltre a quelli relativi all'attivazione, risoluzione e tipologia dei reminder, sono i dati anagrafici (età e genere) ed amministrativi (SDO).

La fine della sperimentazione è stata fissata, almeno in prima istanza, dopo 30 giorni dalla randomizzazione dell'ultimo soggetto.

1.7.2.3 Procedure di valutazione

Il monitoraggio periodico dei dati, è ritenuto necessario per due scopi principali:

- Ricalcolo dei volumi sottoposti all'analisi, in termini di numero di pazienti reclutati e lunghezza della sperimentazione;
- Analisi in itinere.

È previsto un coinvolgimento periodico dello staff ospedaliero per valutare l'impatto che l'introduzione del CDSS ha sulla pratica clinica quotidiana. Quando possibile, questi confronti potrebbero portare a modifiche dello strumento fornito per rispondere a particolari esigenze e miglioramenti necessari emersi durante l'utilizzo.

1.7.2.4 Informazione e consenso dei partecipanti

Il trial CODES appartiene alla ricerca in ambito sanitario. È uno studio pragmatico mirato a testare l'efficacia di un intervento che ha come scopo è quello di migliorare la qualità delle cure in ambito ospedaliero. I diretti partecipanti sono gli appartenenti alle diverse categorie di operatori sanitari, mentre i pazienti non sono considerati parte attiva. Si è quindi reputato necessario sottoporre i primi alla sottoscrizione di un consenso informato.

1.7.3 Modifiche al protocollo e fasi di studio

Il protocollo sopra riportato ha subito alcune modifiche, rimozioni ed aggiunte rispetto all'originale riportato in *Appendice A*:

- Il numero medio di reminder attivati per paziente è superiore;
- Altri reparti sono stati inclusi nella sperimentazione per volere dalla direzione aziendale;

- Nel protocollo originale era presente anche l'azienda ospedaliera di Desio, ma prima dell'inizio della sperimentazione tale polo è entrato a far parte della ASST di Monza, quindi è stato escluso dal trial;
- Sono stati inclusi nella sperimentazione anche il personale SITRA e gli OSS, in quanto aventi accesso alla EHR del paziente anche se con diverse policy.

Oltre a quanto previsto dal protocollo si è deciso di aggiungere ulteriori analisi, in quanto ritenute necessarie a validare i risultati nel contesto aziendale. Tali necessità sono state commissionate dalla direzione IT.

Le fasi dello studio sono state:

1. Analisi sui dati storici: applicazione di parte delle regole cliniche contenute nel DB usato dal software, ai dati storici contenuti nei DB amministrativi della ASST, per valutare l'eventuale utilità di un CDSS;
2. Studio pilota: attivazione del software solo su una ridotta parte delle macchine in dotazione al personale, per eseguire una valutazione preliminare su compatibilità ed usabilità del sistema;
3. Studio del sistema a regime con CDSS introdotto su tutte le macchine nei diversi reparti.

1.8 MCDA

1.8.1 Cos'è la MCDA

L'analisi multicriterio per scopo decisionale (Multi Criteria Decision Analysis, MCDA) è una disciplina orientata a supportare il decisore qualora si trovi ad operare con valutazioni numerose e conflittuali, consentendo di ottenere una soluzione di compromesso in modo trasparente. I metodi di analisi a multicriterio supportano il decisore nella fase di organizzazione e sintesi di informazioni complesse e spesso di natura eterogenea. Tale metodologia permette di analizzare e valutare diverse alternative, monitorandone l'impatto sui differenti attori del processo decisionale.

Esistono vari metodi per l'analisi multicriterio e l'MCDA viene ormai utilizzata in diversi campi applicativi, quali finanza, pianificazione, telecomunicazioni, ecologia ecc. e certamente in sanità. In linea di massima, l'MCDA viene utilizzata in tutti quei domini in cui non è possibile applicare direttamente un metodo di ottimizzazione, essendo presenti numerosi criteri di decisione ^[40].

La formula utilizzata per il calcolo del valore di un dispositivo nella MCDA è:

$$U = \sum_{j=1}^n W_j * S_j$$

n = numero di criteri presi in considerazione

W_j = peso attribuito al criterio j

S_j = punteggio del criterio j

Questa formula verrà ripresa in modo esteso nel capitolo 1.8.3, ora è necessario chiarire le motivazioni che spingono ad utilizzare questo tipo di analisi.

Una decisione è la scelta di intraprendere un'azione, tra più alternative disponibili (opzioni), da parte di un individuo o di un gruppo (decisore). Nel processo decisionale (decision making) si possono distinguere tre fasi:

1. la formulazione di alternative o scenari;
2. la valutazione delle alternative, cioè delle conseguenze che esse comportano per il futuro dell'azienda. Tale valutazione viene effettuata in base ad uno o più criteri, eventualmente quantificabili tramite indicatori;
3. la scelta, ossia la selezione di un'opzione, tra quelle prese in considerazione, in base all'esito della valutazione effettuata.

Si può parlare propriamente di decisione qualora il decisore abbia di fronte a sé una pluralità di opzioni.

Per poter decidere in modo razionale il decisore deve conoscere le opzioni disponibili e le conseguenze che possono scaturire da ciascuna di esse. Spesso, però, il decisore non dispone di informazioni complete, nel senso che ignora talune opzioni o non è in grado di prevedere tutte le conseguenze ad esse associate.

D'altra parte le conseguenze delle decisioni non dipendono solo dal corso d'azione prescelto, ma anche dalle condizioni del contesto nel quale il processo decisionale si svolge, il cosiddetto stato di natura. Una decisione, pertanto, è caratterizzata dall'azione prescelta, dallo stato di natura e dalle conseguenze dell'azione (il risultato). Secondo il grado di conoscenza dello stato di natura da parte del decisore si distinguono:

- decisioni in situazioni di certezza, se il decisore conosce lo stato di natura;
- decisioni in situazioni di rischio, se il decisore, pur non conoscendo lo stato di natura, dispone tuttavia di una misura della probabilità associata a ciascun possibile stato di natura;

- decisioni in situazioni di incertezza, se il decisore non conosce né lo stato di natura né le probabilità associate ai possibili stati di natura ^[40].

Il problema dell'incertezza in sanità è particolarmente sentito, soprattutto perché lo scopo ultimo è sempre quello di favore il paziente gestendo al meglio risorse limitate e dovendo scegliere tra molteplici alternative ^[41]. La presenza di multipli criteri valutativi, quindi, spinge verso un tipo di analisi a multicriterio.

1.8.2 HTA, INATHA e EUNEHTA

Innanzitutto è necessario chiarificare il concetto di Hta. Si riportano tre definizioni significative di tale ambito ^[41]:

La prima definizione risale al 1995 ed è stata fornita da Battista: “L’Hta è stata definita come un tipo di ricerca sistematica che esamina le conseguenze a breve e lungo termine (in diversi ambiti, ad esempio economico, sociale, etico e legale) dell’applicazione di una tecnologia in sanità”;

La seconda invece è molto meno recente, 1967, ed è stata presentata durante un congresso statunitense: “(...) Le informazioni tecniche utili ai politici decisori che spesso non sono reperibili o comunque non sono reperibili nella corretta forma. Un decisore non può giudicare i meriti o le conseguenze di un programma tecnologico solamente dal punto di vista prettamente tecnico. Egli deve assolutamente considerare anche le implicazioni sociali, economiche e legali di ogni possibile azione (...)”;

La terza definizione è stata data dalla agenzia internazionale per l’HTA (INAHTA): “L’HTA è la valutazione sistematica delle proprietà e degli effetti di una tecnologia clinica, guardando agli effetti diretti ed indiretti della tecnologia stessa, così come alle sue conseguenze dirette ed indirette, e ha come scopo quello di informare prima di tutto i decisori riguardo le tecnologie in sanità. L’HTA è effettuata da gruppi di lavoro interdisciplinari che usano metodi di valutazione vari con framework analitici ed espliciti”. Si può in questo caso specificare anche cosa si intenda per tecnologia medica: “per tecnologia clinica si intende ogni intervento mirato al miglioramento della salute, per prevenire, diagnosticare o trattare patologie acute o croniche, o per la riabilitazione. La definizione include farmaci, dispositivi, procedure, strumenti software usati in sanità” ^[42].

Ciò che è rilevante sottolineare è che valutare non è decidere e l’Hta ha proprio lo scopo di fornire valutazioni nella forma più appropriata in modo tale da facilitare il compito del decisore, fornendo valutazioni rigorose, utili e realistiche basate sull’evidenza. L’Hta fa quindi da ponte tra

il mondo della ricerca e quello delle decisioni, rispondendo alle domande del decisore mediante le evidenze scientifiche.

Le agenzie nazionali Hta nel mondo sono raccolte nell'organizzazione INAHTA ^[41]. Lo scopo di tale organizzazione è appunto quello di promuovere e sostenere lo sviluppo di agenzie HTA ad ogni livello (nazionale, regionale e aziendale) nel mondo. Un altro scopo essenziale è quello di permettere lo scambio di informazioni tra diverse agenzie per velocizzare i processi di valutazione e avere sempre a disposizione materiale attendibile su cui basarsi per la valutazione stessa ^[42].

L'Italia non essendo dotata di una agenzia nazionale di HTA (nonostante si sia più volte ribadita la necessità di crearla) non è parte dell'INAHTA come Stato, ma sono presenti tra i membri alcune agenzie regionali come AGENAS (agenzia per la sanità regionale) e ASSR (agenzia socio-sanitaria regionale).

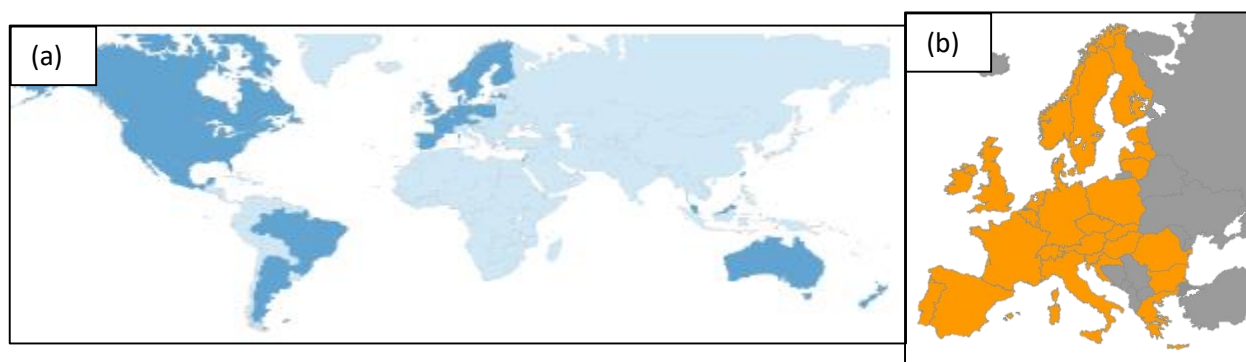


Figura 17 (a) Stati con agenzia nazionale di HTA membri del INAHTA. (b) Stati membri del EUnetHTA.

L'obiettivo principale del network EUnetHTA (European network for Health Technology Assessment) è di mettere in pratica una collaborazione sostenibile nell'ambito dell'Health Technology Assessment che possa costituire un valore aggiunto a livello europeo, nazionale e regionale ^[43]. L'obiettivo principe è sempre quello di creare una rete per lo scambio proficuo di informazioni ad ogni livello, sulle tecnologie valutate.

1.8.3 Il modello EUnetHTA in Lombardia

L'EUnetHTA promuove l'utilizzo del metodo MCDA per la valutazione delle tecnologie in ambito clinico e la Regione Lombardia nel 2008 ha deciso di adottare anch'essa tale modello, tutt'ora in uso (DRG Lombardia 7856 2008 ^[41]).

Tale modello, chiamato EUnetHta Core Model viene applicato per le decisioni in merito all'introduzione o al disinvestimento di tecnologie sanitarie. Il framework adottato ed adattato dalla Regione prende il nome di VTS (Valutazione delle Tecnologie Sanitarie) e permette di prendere decisioni seguendo procedure certe e basate su evidenze ^[44].

Lo scopo è quello di creare un ponte tra il mondo delle evidenze e quello delle decisioni.

L'amministrazione sanitaria Lombarda ha come scopi l'allocazione delle risorse nel settore sanità/salute e l'appropriato uso delle tecnologie considerando la coppia costi-opportunità, nonché l'effettuazione di processi di budgeting e analisi proprio volte all'identificazione chiara di costi e benefici dei diversi dispositivi/procedure ^[45].

Quindi lo scopo principale è quello della legittimità, ovvero del tenere in considerazione le diverse prospettive di diversi gruppi, che a sua volta si può scorporre in tre diverse implicazioni:

- *Razionalità*: utilizzare molti criteri per avere un approccio onnicomprensivo;
- *Equità*: valutazioni esplicite, scopi chiari, possibilità di appellarsi e aderenza a leggi specifiche (le valutazioni effettuate a livello regionale, anche quelle in corso, sono consultabili da tutti tramite un apposito portale ^[46]);
- *Efficienza*: rapporto valutatori-utilizzatori, step di filtraggio, influenze territoriali ^[41].

Le fasi della valutazione sono:

- Esplorazione;
- Valutazione della tecnologia;
- Stima dell'impatto.

Le valutazioni sono guidate dai principi di sostenibilità, responsabilità condivise, trasparenza nella presa delle decisioni, orientazione agli outcome relativi alla salute, apertura al mercato libero, controllo sociale e sostenibilità ^[44].

In *fig.18* è riassunta l'organizzazione del processo di valutazione in regione.

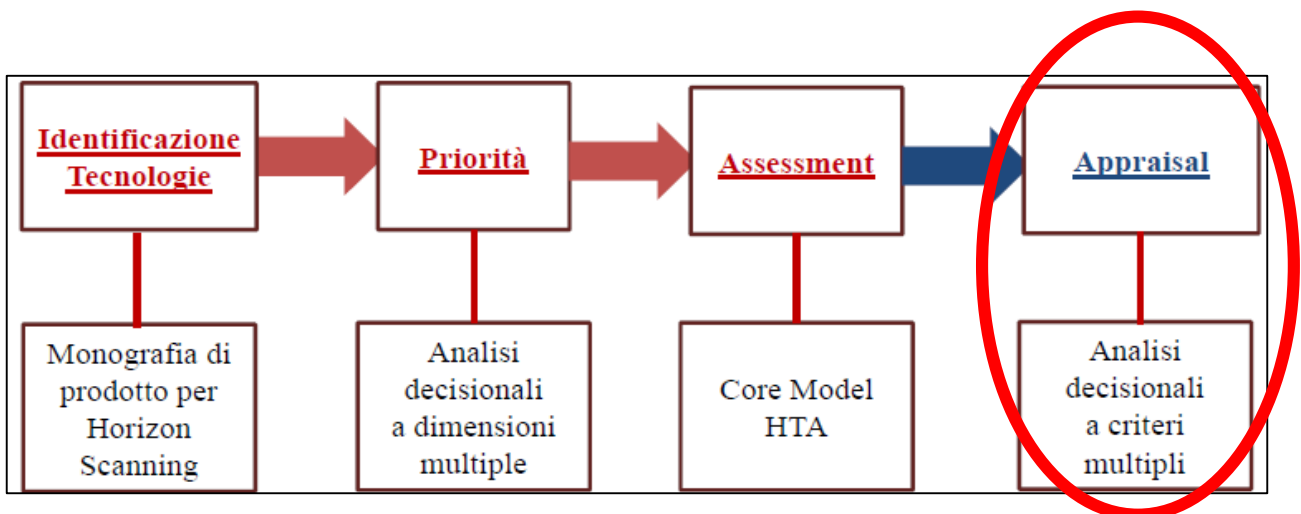


Figura 18 Fasi in cui è organizzato il modello di valutazione regionale, per Regione Lombardia (modello VTS).

I domini e i criteri utilizzati nel modello sono stati mutuati da un'agenzia canadese che promuove l'uso della MCDA in sanità, la EVIDEM, il cui scopo è: "promuovere la sanità pubblica supportando un processo di presa delle decisioni trasparente ed efficiente attraverso lo sviluppo di un approccio pragmatico basato sulla MCDA, per una valutazione sistematica e per la diffusione delle evidenze, e per una valutazione olistica delle conseguenze delle azioni in sanità, per il beneficio di tutti" [47].

Le prime due fasi di Scoping e Assessment sono svolte in ambito tecnico-scientifico: in esse si fa una valutazione letterario-scientifica sull'argomento studiando le evidenze presenti e organizzando report strutturati negli 8 domini di interesse previsti dal modello [44].

Essi sono [41]:

- D1. Rilevanza generale;
- D2. Sicurezza;
- D3. Efficienza;
- D4. Efficacia;
- D5. Impatto economico-finanziario;
- D6. Impatto sull'equità;
- D7. Impatto etico/sociale;
- D8. Impatto organizzativo.

Sulla base di questi criteri la commissione tecnica produce una review basandosi sull'analisi della tecnologia e dello stato dell'arte. Tale review sarà la base sulla quale la commissione di esperti sarà chiamata a lavorare per dare un giudizio [44].

La MCDA si colloca nella fase successiva di valutazione e decisione, in questa fase i protagonisti sono appunto coloro che devono decidere se introdurre o meno una tecnologia e grazie al materiale proveniente dalle analisi svolte nelle fasi precedenti possono avvicinarsi a tale metodo in modo consapevole [41].

I criteri utilizzati per la valutazione della tecnologia sono 20: 15 quantitativi e 5 qualitativi, il dettaglio è riportato in *tab.6*.

Dominio	Criterio	
D1	<i>Rilevanza generale</i>	C1. Completezza e consistenza della documentazione
		C2. Rilevanza e validità della documentazione
		C3. Gravità della patologia
		C4. Dimensione della popolazione
		C5. Scopi generali dell'organizzazione sanitaria
		C6. Descrizione della tecnologia e delle aree interessate
D2	<i>Sicurezza</i>	C7. Miglioramento di sicurezza e tollerabilità
D3-4	<i>Efficienza ed efficacia</i>	C8. Miglioramento in efficacia ed efficienza
		C9. Miglioramento dello stato del paziente
		C10. Linee guida & raccomandazioni di buona pratica
		C11. Limitazioni delle tecnologie alternative in uso
D5	<i>Impatto economico-finanziario</i>	C12. Impatto finanziario sul sistema sanitario
		C13. Costi-efficacia
		C14. Impatto su altre spese
D7	<i>Impatto etico-sociale</i>	C17. Coerenza coi piani regionali

Tabella 6a Criteri quantitativi per la valutazione di una tecnologia secondo il framework fornito dalla EVIDEM.

Dominio		Criterio
D5	<i>Impatto economico-finanziario</i>	C15. Impatto sull'efficienza (costi-opportunità)
D6	<i>Equità</i>	C16. Impatto su equità ed accessibilità
D7	<i>Impatto etico e sociale</i>	C18. Impatto sulle necessità del sistema sanitario
		C19. Pressione dei gruppi di interesse
		C20. Contesto storico-politico
D8	<i>Impatto organizzativo</i>	C21. Capacità del sistema, uso appropriato della tecnologia

Tabella 6b Criteri qualitativi per la valutazione di una tecnologia secondo il framework fornito dalla EVIDEM.

La fase di “appraisal” si divide in 2 parti:

- In una prima parte viene fatto compilare un questionario dove l’esperto deve dare un punteggio ad ognuno dei 15 criteri quantitativi, ordinandoli per importanza dal meno importante (punteggio 1) al più importante (punteggio 15), potendo attribuire una sola volta ognuno dei punteggi;
- Nella seconda parte viene attribuito un punteggio ad ogni criterio quantitativo che va da 0 a 3 per le scelte yes/no o da -3 a 3 nel caso si faccia un confronto con un’altra tecnologia (il negativo esprime un peggioramento delle condizioni rispetto all’alternativa) ^[44]. In questa fase vengono anche valutati i 5 criteri qualitativi mediante intervista. Le risposte ottenute vengono poi quantizzate in 3 livelli: impatto negativo, nessun impatto e impatto positivo ^[45].

Al termine di questa fase si procede all’analisi dei dati applicando la formula già riportata nel capitolo 1.8.1, e alla stesura delle raccomandazioni secondo le necessità dell’indagine basandosi sui risultati ottenuti. Un esempio di framework delle raccomandazioni è riportato in figura (fig.19) ^[44].

ID	Domain	Details	Y/N
1	Change of the Regional Health Plan	-	No
2	Adoption of the new technology	-	No
3	Change in a technology already adopted that has proved to be not value for money	Revision of authorized providers Revision of enrolment procedures	YES
5	Change of reimbursement policies or tariffs	Revision of the tariff	YES
6	Change of clinical pathways	Revision of the current clinical pathways	YES
8	Development or change of the information system	Creation of a regional clinical registry for further studies	YES
9	Education activities	Training for healthcare professionals	YES
10	Dissemination activities	Contents for patients and caregivers	TBD

Figura 19 Esempio di framework per la formulazione delle raccomandazioni al termine di una analisi di MCDA.

Il punteggio totale considerato come soglia in Regione Lombardia per ritenere una tecnologia come generatrice di valore è 1.75 ^[41].

Gli aspetti positivi derivanti dall'utilizzo di tale modello sono ^[45]:

- Facile da implementare;
- Le informazioni vengono fornite al decisore in modo strutturato e facile da comprendere;
- Trasparenza dei dati, delle assunzioni e degli elementi su cui si basa la decisione;
- Sistema democratico;
- Aiuta a chiarire vari aspetti del problema;
- Non richiede il calcolo di indicatori complessi (come ad esempio il QALYs o l'ICER);
- Permette di confrontare tecnologie di ambiti diversi, ad esempio per stilare una lista di priorità negli investimenti;
- Aiuta la comunicazione e il dialogo tra le diverse parti interessate coinvolgendole tutte al medesimo modo.

Ovviamente ci sono ancora sfide aperte ^[45]:

- È ancora un progetto pilota poco diffuso in altri territori al di fuori della RL;
- C'è scarsità di esperti;
- I criteri usati non sono ancora definitivamente validati e calzanti sulle necessità territoriali;
- Le associazioni di cittadini e pazienti non sono ancora state coinvolte;
- L'implementazione a livello nazionale (auspicata a livello europeo) è ancora lontana.

1.8.4 MCDA in ambito ospedaliero

Se tradizionalmente il tema della valutazione della tecnologia si è occupato di informare i decisori politici a livello macro (regionale o nazionale), in tempi più recenti, è emersa l'esigenza di adottare i principi e i metodi del Technology Assessment a livello Hospital-Based, come supporto alla realizzazione della clinical governance nel sistema sanitario ^[48].

Al momento le metodiche utilizzate per la presa di decisioni in ambito clinico, per quanto riguarda la valutazione delle tecnologie, rientrano nel modello organizzativo "mini-HTA" a commissione interna (tab.7) ed utilizzano per lo più metodiche di valutazione qualitative ^[49].

		Focalizzazione dell'azione	
		<i>Pratica Clinica</i>	<i>Processo di presa delle decisioni manageriale</i>
Complessità organizzativa	<i>Alta (lavoro in team)</i>	Q3: Modello a Commissione interna	Q4: Modello a unità di HTA
	<i>Bassa (Individuale)</i>	Q1: Modello Ambasciatore	Q5: Modello Mini-HTA

Tabella 7 Diversi modelli di organizzazione per lo svolgimento delle pratiche di valutazione delle tecnologie in ambito ospedaliero.

Sebbene indiscutibile sia l'efficacia delle metodiche di valutazione delle tecnologie attualmente utilizzate, nel momento in cui si adotta una prospettiva Hospital-Based, le strategie aziendali impongono la ricerca di modelli che, coerentemente con gli step propri del processo valutativo e con le dimensioni di analisi già validate dalla letteratura, sappiano fornire in modo oggettivo e informato un supporto alle scelte di allocazione inerenti la tecnologia ^[48].

Bonfanti e Foglia ^[48] in un lavoro del 2013 propongono un modello per l'HB-HTA che prende spunto da ciò che viene utilizzato in Regione Lombardia. Il metodo si articola in tre fasi:

1. Prioritizzazione: mutuato dal modello VTS-HTA della RL;
2. Valutazione delle 8 dimensioni del EUnetHTA Core Model;
3. Pesatura e scelta finale della tecnologia sulla quale investire usando il metodo MCDA.

Gli autori sostengono che utilizzare tale approccio multidimensionale e multidisciplinare (la multidisciplinarietà ricordiamo essere una dei pilastri per poter parlare di HTA), permetta di garantire strategie tecnologiche in linea con le richieste istituzionali, periodi di decisione rapidi e trasparenza.

Certo, solo una vasta applicazione sperimentale in aziende sanitarie, potrà permettere di mettere a punto un metodo veramente calzante con una realtà così complessa.

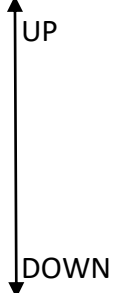
1.9 La teoria di Mintzberg

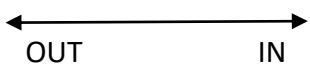
Henry Mintzberg (Montréal, 2 settembre 1939) è un accademico canadese, studioso di scienze gestionali, ricerca operativa, organizzazione e strategia. È celebre la sua teoria sulla gestione del sistema più complesso della nostra società: l'ospedale.

In un suo paper del 1996 ^[51] lo studioso sostiene che, nonostante la complessità, l'azienda ospedaliera si può rappresentare in modo schematico come suddivisa in quattro aree virtuali "mondi", nelle quali è possibile collocare le diverse mansioni lavorative presenti. Analizzare i processi utilizzando questo framework permetterebbe, nella visione di Mintzberg, di semplificare la gestione dell'azienda.

I quattro mondi si differenziano per attività svolte, organizzazione, scopi e visione.

Il modo più semplice per rappresentare questo sistema è mediante una schematizzazione visiva. Si procede per complicazioni successive.

 La prima suddivisione che possiamo introdurre è quella verticale "up & down". Nei processi "Up" troviamo l'ingegneria clinica, il business controller, LE Information and communication Technologies (ICT), manager, approvvigionamenti ed infrastrutture, quindi in generale i processi amministrativi. Nella porzione "Down" troviamo le professioni che eseguono le operazioni a contatto col paziente: medici, infermieri, operatori sanitari... in generale coloro che garantiscono che ogni giorno ai pazienti siano erogate tutte le cure necessarie. Abbiamo quindi due fronti con diversi valori, scopi, istruzione ecc... per questo gli ospedali sono detti anche "organizzazioni duali", in quanto è come avere due organizzazioni diverse che condividono il medesimo luogo di lavoro.

È poi presente una seconda dualità detta "in & out", in quanto  sussiste una differenza nel lavorare "in" e nel lavorare "per" un'organizzazione. Nel primo caso abbiamo lavoratori che condividono gli ideali dell'azienda e provano un senso di appartenenza, tanto che cambiare luogo di lavoro significherebbe cambiare visione, fanno parte di questa categoria i lavoratori del comparto amministrativo e dirigenziale e gli infermieri/terapisti. Rappresentano la seconda categoria, invece i medici e gli stakeholder (comunità) esterni che basano il proprio operato su valori generali senza un vero senso di appartenenza nei confronti dell'azienda.

Come passo successivo è possibile combinare i due assi, o “solchi” come vengono definiti dall’autore. Per ognuna delle quattro aree è possibile individuare l’attore rappresentativo e lo scopo principale.

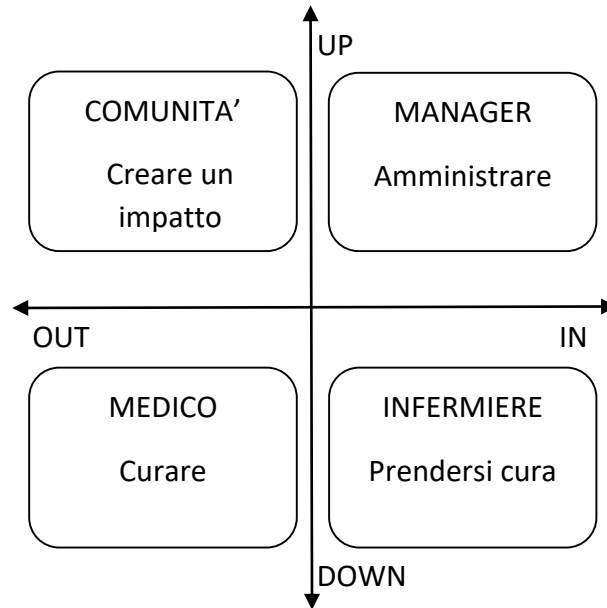


Figura 20 I quattro mondi di un ospedale secondo Mintzberg, per ognuno sono riportati l’attore simbolo e lo scopo principale.

È possibile specificare meglio questa architettura descrivendo nel dettaglio ciò di cui si occupano le differenti mansioni riportate nello schema:

- L’infermiere segue il percorso del paziente ed è responsabile spesso dell’ufficio qualità. Lo scopo generale è quello di migliorare lo stato del paziente e il suo percorso. Anche il case tutor è un infermiere e si occupa del seguire il percorso del paziente;
- I medici sono altamente specializzati e si occupano di diagnosi, terapia e riabilitazione, tendono a curare l’organo malato più che il paziente nel suo complesso;
- I manager tendono ad avere la “cultura del controllo”, lo scopo è conoscere i processi, controllare e pianificare le attività. Per questo vengono previsti dei Key Performance Indicator e si vogliono creare delle gerarchie di responsabilità. Si considera quindi il comparto amministrativo nel suo complesso;
- Da ultimo troviamo la comunità, essa vuole essere coinvolta in azioni e decisioni dell’azienda, i suoi rappresentanti vogliono negoziare e mediare nell’interesse della comunità. Sono ad esempio i consigli comunali e le Aziende sanitarie locali (ASL).

Questa situazione estremamente complessa, per Mintzberg si potrebbe risolvere mediante tre strategie:

1. creare un percorso clinico del paziente che porti alla collaborazione di tutte le professioni coinvolte nella sua assistenza. Addirittura si auspica una collaborazione che esca dalle mura dell'ospedale e si apra al territorio;
2. creare professioni ibride, ad esempio far sì che un medico assuma anche mansioni amministrative;
3. creare coalizioni.

Proprio su questo 3° punto l'autore si sofferma particolarmente e ne dà una spiegazione parzialmente grafica.

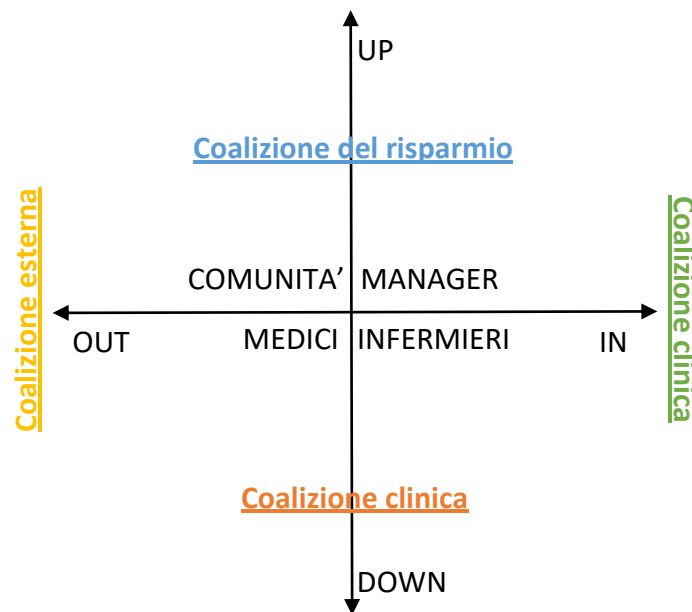


Figura 21 Le quattro coalizioni secondo Mintzberg.

Possiamo analizzare separatamente le due contrapposizioni:

- Coalizione “interna” vs “esterna” (o dello status): è la contrapposizione tra coloro che conoscono i processi nella loro interezza (personale amministrativo ed infermieri), e coloro che hanno interessi mirati e conoscono solo porzioni specifiche dei percorsi paziente (medici e stakeholder);
- Coalizione “clinica” vs del “risparmio”: rappresenta la contrapposizione tra coloro i quali vedono come scopo principale la cura del paziente o comunque la patologia e coloro che puntano a ridurre i costi e a creare standard.

All'interno del framework descritto in *fig.21* è possibile inserire anche altre organizzazioni del sistema sanitario come riportato in *fig.22*.

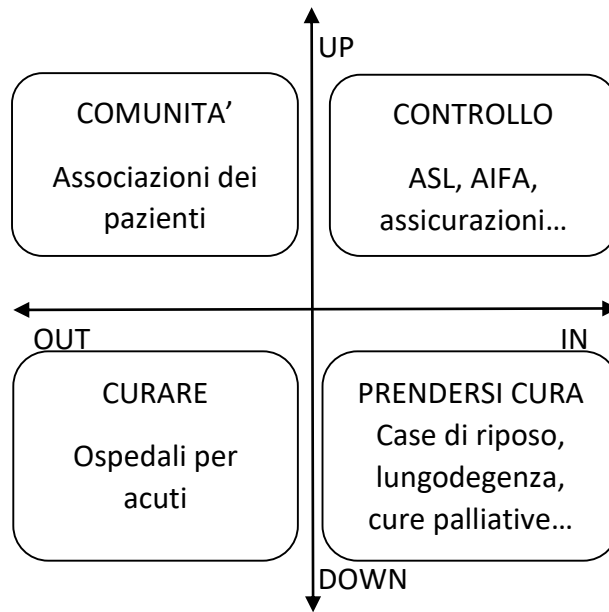


Figura 22 Esempi di organizzazioni in sanità collocati come prevede la teoria in esame.

Obiettivo

L'obiettivo del presente lavoro di tesi è quello di monitorare l'introduzione di un sistema di supporto decisionale computerizzato, all'interno della cartella clinica elettronica (Tabula Clinica) in dotazione presso l'Azienda Socio-Sanitaria di Vimercate. L'analisi prevede indagini quantitative inerenti alla presa visione ed alla risoluzione degli alert proposti dal sistema agli operatori sanitari, in parziale accordo con un protocollo di studi stilato dal Ministero della Salute e da altri enti interessati in tale sperimentazione (protocollo CODES).

Per raggiungere tale scopo si farà uso sia di analisi descrittive che di modelli di regressione ad effetti fissi, utili in contesti complessi come quello in esame.

Mediante l'utilizzo di un sistema di HTA simile a quello utilizzato in Regione Lombardia, l'analisi di decisione a multicriterio, si è voluto poi indagare il valore percepito di tale strumento, da parte di utilizzatori e personale dipendente dell'azienda. Da tale indagine si vuole derivare un punteggio relativo al software CDSS, indice dell'appropriatezza dello strumento per la realtà clinica Italiana in generale e Lombarda in particolare.

2 Analisi preliminare: dati storici

L'introduzione del sistema CDSS presso la realtà della azienda ospedaliera di Vimercate si prevede abbia una serie di conseguenze sulla pratica clinica. Per valutarne in modo preliminare l'utilità e i settori nei quali tale impatto risulterebbe più marcato, è stata effettuata un'analisi sui dati storici.

Il fine ultimo è quello di valutare l'attinenza, nella pratica clinica, ai protocolli di trattamento internazionalmente riconosciuti e alla base del sistema di regole contenute nel CDSS. All'interno del database di regole (costituito da circa 800 script) sono state selezionate quelle di maggior interesse clinico e per esse si è studiato un possibile tasso di non applicazione nel periodo preso in considerazione.

Grazie all'utilizzo della cartella clinica elettronica i dati relativi ai pazienti, ricoverati presso l'azienda ospedaliera di Vimercate, vengono raccolti, ordinati ed archiviati in modo tale da renderne possibile una veloce e mirata estrazione. Per l'estrazione dei dati necessari all'analisi si è utilizzata l'interfaccia del DB che contiene i dati amministrativi e relativi alle cure presso l'azienda: Sap Business Object, un servizio versatile comune a molte aziende, non solo ospedaliere.

I dati estratti sono relativi al periodo dal 01/01/2013 al 30/06/2015, per tutti i reparti ospedalieri. Nonostante i dati siano disponibili a partire dall'anno 2009 (anno di introduzione di Tabula Clinica), si è deciso di selezionare solo un periodo più recente per non risentire troppo degli avanzamenti nella conoscenza medica, che anche in un periodo così breve ha comunque subito un notevole processo di innovazione. Inoltre, si è deciso di includere tutti i reparti, nonostante la sperimentazione abbia avuto luogo solo nei tre Tulipani, al fine di avere una mole consistente di dati per le analisi e perché si prevede che, dopo la fase di RCT (studio randomizzato controllato), il sistema verrà esteso a tutte le unità ospedaliere.

I dati estratti provengono dai database riferiti a:

- Esami di laboratorio;
- Parametri vitali (in particolare la pressione sanguigna);
- Scale cliniche (in particolare la scala Braden, descritta in seguito);
- Farmaci somministrati;
- Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO).

Le estrazioni sono state ottenute sotto forma di tabelle Excel e poi importate in un unico Access DB per lo svolgimento delle query e contemporaneamente nel programma di statistica SAS, in modo da compensare le funzioni statistiche non presenti in Access.

Le analisi descrittive circa la popolazione in esame, sono riportate in *tab.8* Tutte le query utilizzate per l'analisi sono riportate in *Appendice B*.

Gruppi di età					
	<i>< 30</i>	<i>31÷60</i>	<i>61÷80</i>	<i>> 80</i>	<i>Totale</i>
<i>Maschi</i>	4755	5226	8142	2740	20863
<i>Femmine</i>	6225	7990	5719	3901	23835
<i>Totale</i>	10980	13216	13861	6641	44698

Tabella 8 Suddivisione della popolazione per sesso e all'interno di esso per gruppo di età.

2.1 Regole cliniche implementate

Le regole cliniche sono state tratte dal DB prodotto da Duodecim in Finlandia e quindi la lingua in cui erano riportate è l'inglese. Per completezza il testo integrale in lingua originale di tutte le regole di seguito analizzate è riportato in *Appendice C* con riferimento all'identificativo (prospetto riassuntivo in *tab.9*).

Su richiesta della direzione ospedaliera si è focalizzata l'attenzione sulle regole inerenti all'utilizzo di farmaci, e in modo particolare alle interazioni tra essi.

Identificativo regola	Descrizione Italiano	Descrizione Inglese
1	Interazione tra principi attivi Amiodarone e Levofloxacina	Drug-drug interaction: Amiodarone and Levofloxacin
2	Interazione tra principi attivi Enoxaparina e Ketorolac	Drug-drug interaction: Enoxaparin e Ketorolac
3	Aspirina e clopidogrel, prasugrel o ticagrelor nell'infarto miocardico acuto con sopra-slivellamento del tratto ST	Clopidogrel, prasugrel or ticagrelor and aspirin in acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI)
4	Test di laboratorio effettuati prima della somministrazione di un trattamento anti-psicotico	Laboratory tests before antipsychotic treatment
5	Dosaggio dell'Ibuprofene nel paziente anziano	Ibuprofen dosing in the elderly
6	Interazione tra principi attivi warfarin e paracetamolo	Warfarin and paracetamol: drug-drug interaction
7	Somministrazione di sartan o ACE inibitori a pazienti con diabete ed albuminuria	ACE inhibitor or sartan for diabetic patients with albuminuria
8	Utilizzo della glimepiride nell'insufficienza renale	Glimepiride warning in renal insufficiency
9	Prevenzione della costipazione in pazienti con terapia oppiacea	Prevention of constipation when initiating strong opioid
10	Vancomicina sistemica: monitoraggio della concentrazione ematica	Systemic vancomycin: trough concentration monitoring
11	Verifica di assenza di ipertiroidismo in pazienti effetti da fibrillazione atriale	Checking for hyperthyroidism in recent onset atrial fibrillation
12	Interazione tra farmaci: FANS e β -bloccanti	Drug-drug interaction: NSAID and beta blocker

Tabella 9 Elenco riassuntivo delle regole implementate.

2.1.1 Regola 1: Interazione tra principi attivi amiodarone e levofloxacina

La regola consiglia di evitare la somministrazione concomitante dei principi attivi amiodarone (anti-aritmico, ATC: C01BD01) e levofloxacina (antibiotico, ATC: J01MA12). Per l'analisi si sono considerati i pazienti con terapia comprendente entrambi i principi attivi: sono risultati 239 pazienti. Si è valutato successivamente per quanti di loro si sia verificato almeno un caso di concomitanza (distanza di meno di 3 ore tra una somministrazione e l'altra): sono risultati appartenere a tale categoria 128 pazienti. La situazione è riassunta nello schema in *fig.23*.

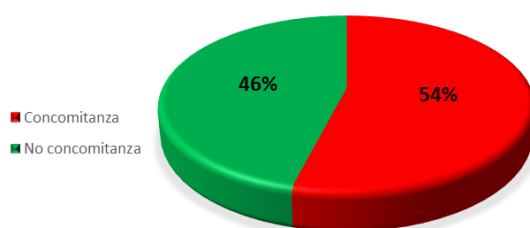


Figura 23 Somministrazione concomitante (entro 3 ore)

2.1.2 Regola 2: Interazione tra principi attivi enoxaparina e ketorolac

L'interazione tra i principi attivi enoxaparina (anti-trombotico, ATC: B01AB05) e ketorolac (anti-infiammatorio non steroideo, ATC: M01AB15) potrebbe condurre ad emorragie. La regola consiglia il monitoraggio costante del "tempo di protrombina" (INR). Si sono reclutati tutti i pazienti con terapia concomitante dei due principi attivi per un totale di 219 soggetti. Si è poi valutato per quanti di loro sia stato monitorato l'INR: 131 pazienti. Il dettaglio è riportato in *fig.24*.

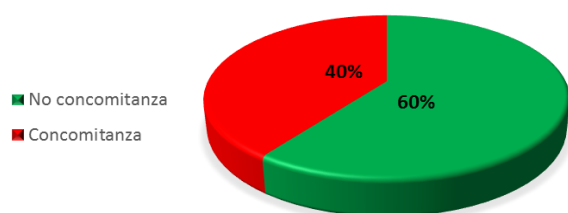


Figura 24 Valutazione del tempo di protrombina (INR) in caso si assumano entrambi i farmaci in oggetto.

2.1.3 Regola 3: Aspirina e clopidogrel, prasugrel o ticagrelor nell'infarto miocardico acuto con sopra-slivellamento del tratto ST

La regola suggerisce di somministrare a pazienti affetti da STEMI (categoria ICD9: 410.*), in combinazione con l'aspirina (ATC: B01AC06), uno fra i seguenti farmaci anti-aggreganti: clopidogrel (ATC: B01AC04), prasugrel (ATC: B01AC22) e ticagrelor (ATC: B01AC24).

Per l'analisi effettuata si sono considerati i pazienti con infarto STEMI (1006 soggetti) e si è osservato a quanti di loro è stata somministrata l'aspirina in combinazione con uno degli anti-aggreganti sopra riportati (181 soggetti). Lo schema è riportato in *fig.25*.

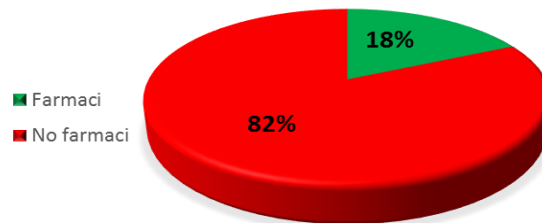


Figura 25 Somministrazione della coppia di farmaci consigliati a pazienti affetti da infarto miocardico acuto.

2.1.4 Regola 4: Test di laboratorio effettuati prima della somministrazione di un trattamento anti-psicotico

Questa regola suggerisce di effettuare un elenco di esami prima di prescrivere un trattamento anti-psicotico. Questi dovrebbero essere effettuati presso la sede ospedaliera nel caso in cui non fossero presenti risultati negli ultimi 3 mesi.

Vista la difficoltà nell'osservare risultati precedenti al ricovero, si è deciso di valutare in quanti casi nessuno degli esami sia stato effettuato prima della somministrazione del farmaco. Ci si aspetta una sottostima dell'effettivo errore.

Sono stati reclutati tutti i pazienti a cui è stata somministrata una cura a base di anti-psicotici (categorie ATC: N05, N06), per un totale di 6797 soggetti. Gli esami consigliati dalla regola sono:

- Ematocrito;
- Glucosio;
- Colesterolo totale, HDL e LDL;
- Trigliceridi;
- Sodio;
- Potassio;
- ECG.

Un numero pari a 544 soggetti non sono stati sottoposti ad alcun esame tra quelli sopra elencanti. La schematizzazione dello studio è riportata in *fig.26*.

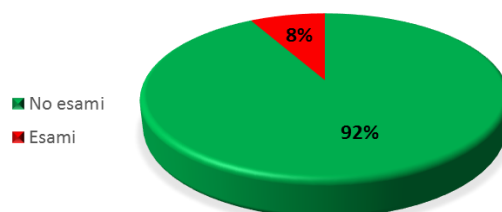


Figura 26 Pazienti a cui è stato effettuato almeno un esame di controllo tra quelli consigliati prima dell'assunzione di farmaci antipsicotici.

2.1.5 Regola 5: Dosaggio dell'ibuprofene nel paziente anziano

La regola in analisi impone, per tutti i soggetti di età maggiore di 65 anni, un'assunzione giornaliera inferiore a 1200 mg di ibuprofene (anti-infiammatorio, ATC: M01AE01).

Si sono reclutati tutti i soggetti di età maggiore o uguale ai 65 anni, con prescritta una terapia a base di ibuprofene; sono risultati 22 soggetti, di questi solo 2 hanno superato i limiti soglia suggeriti. Il dettaglio è riportato in *fig.27*.

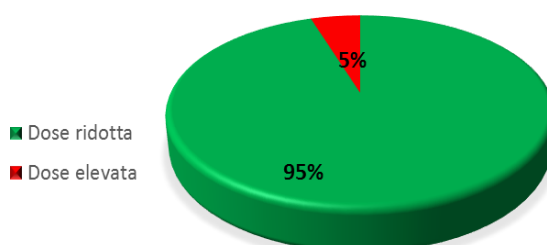


Figura 27 Pazienti a cui è stata data una dose normale o ridotta di farmaco.

2.1.6 Regola 6: Interazione tra principi attivi warfarin e paracetamolo

La regola in esame suggerisce di evitare la sovrapposizione fra i principi attivi warfarin (anti-coagulante, ATC: B01AA03) e Paracetamolo (anti-piretico ed analgesico, ATC: N02BE01), se la dose di quest'ultimo supera i 2g giornalieri. Per lo studio si è considerata la somministrazione isolata di paracetamolo o in combinazione con ossicodone (oppioidi, ATC: N02AA55) o codeina (oppioidi, ATC: N02AA59).

A partire da una popolazione di 309 soggetti (trattati con entrambi i farmaci), solo al 3% dei reclutati è stata somministrata una dose di paracetamolo superiore a quella consigliata (dettaglio in *fig.28*).

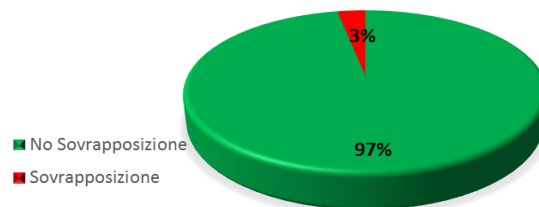


Figura 28 Pazienti a cui è stata data una dose superiore a 2g di paracetamolo in combinazione con warfarin.

2.1.7 Regola 7: Somministrazione di sartan o ACE inibitori a pazienti con diabete ed albuminuria

Lo scopo di questa regola è quello di prevenire l'insufficienza renale (ICD9: 40311, 40391, 40402, 40403, 4041.*, 4049.*, 584.*, 585.*, 586.*, 6393) in pazienti diabetici (ICD9: 250.*), mediante la somministrazione di ACE inibitori (categoria ATC: C09). L'analisi si è suddivisa in 2 fasi:

1. Sono stati reclutati i pazienti affetti da diabete e con valori di albumina nelle 24 ore compresi tra 30 e 300 mg (condizione di micro-albuminuria); essi sono risultati 13. Solo a 2 di essi è stato somministrato un ACE inibitore;
2. Sono stati reclutati pazienti con diabete, valori di albumina nelle 24 ore maggiori di 300 mg (condizione di albuminuria), ma assenza di insufficienza renale acuta; essi sono risultati 20. Solo a 6 dei soggetti è stato somministrato un farmaco della categoria degli ACE inibitori.

Il riepilogo dell'analisi è riportato in *fig.29*.



Figura 29 (a) Somministrazione ACE inibitori a pazienti diabetici con micro albuminuria, fase 1. (b) Somministrazione ACE inibitori a pazienti diabetici con albuminuria, ma senza insufficienza renale, fase 2.

2.1.8 Regola 8: Utilizzo della glimepiride nell'insufficienza renale

La regola in analisi si attiva nel momento in cui un soggetto ad elevato rischio di insufficienza renale viene trattato con la glimepiride. Per questa regola è stato necessario calcolare il *Glomerular Filtration Rate* (GFR), in quanto questo indica se è presente un'insufficienza renale e quanto essa è grave. La formula per calcolare tale indice si basa sull'esito dell'esame di laboratorio della creatinina e si differenzia in base al sesso del soggetto:

$$\text{GFR (DONNE) [ml/min]} = 0.85 * \frac{(140 - \text{ETA}') * \text{PESO [Kg]}}{72 * \text{CREATININA_SIERICA [mg/dl]}}$$

$$\text{GFR (UOMINI) [ml/min]} = \frac{(140 - \text{ETA}') * \text{PESO [Kg]}}{72 * \text{CREATININA_SIERICA [mg/dl]}}$$

L'analisi si è suddivisa in due fasi:

1. Vengono reclutati i soggetti con un valore di GFR compreso tra 30 e 49 ml/min: 954. Secondo la regola ad essi dovrebbe essere somministrata una dose ridotta di glimepiride (inferiore a 4 mg al giorno). Tale regola è stata applicata per il 97% dei soggetti;
2. Vengono reclutati i soggetti con un valore di GFR inferiore a 30 ml/min: 426. Secondo la regola ad essi non dovrebbe essere somministrata glimepiride. Tale regola è stata applicata per il 98% dei soggetti.

Il risultato dell'analisi è riportato in *fig.30*.

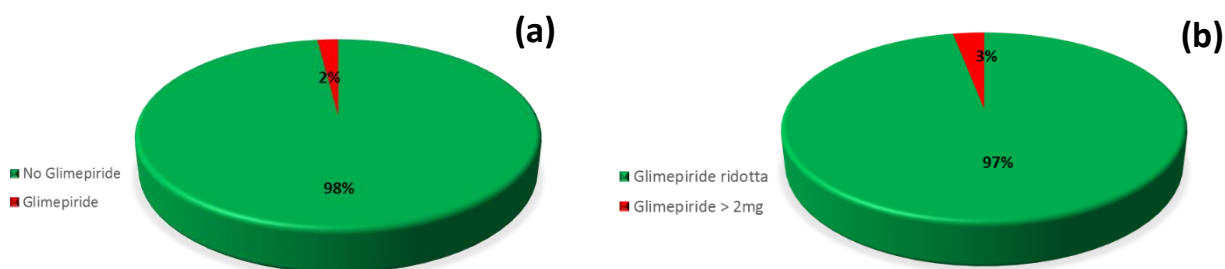


Figura 30 (a) Somministrazione glimepiride a pazienti con GFR < 30. (b) Somministrazione di una dose ridotta di GLIMEPIRIDE a pazienti con GFR compreso tra 30 e 49.

2.1.9 Regola 9: Prevenzione della costipazione in pazienti con terapia oppiacea

La regola in esame raccomanda la prescrizione di una terapia lassativa (gruppi ATC: A03F, A0AA01, A0AB, A06AD, A06AG, A06AX) in combinazione con una a base di oppioidi (gruppi ATC: N02, R05DA, N01AH).

Si sono reclutati tutti i soggetti trattati con una terapia a base di oppioidi; sono risultati 13551. A 4201 di essi è stata somministrata anche una cura a base di lassativi. il risultato è schematizzato in *fig.31*.

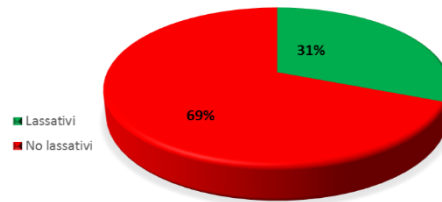


Figura 31 Somministrazione di farmaci lassativi a pazienti con terapia a base di oppiacei.

2.1.10 Regola 10: Vancomicina sistemica: monitoraggio della concentrazione ematica

Il protocollo suggerito dalla regola clinica consiglia di monitorare la concentrazione ematica di vancomicina (antibiotico, ATC: J01XA01) entro i 4 giorni successivi alla somministrazione del farmaco stesso.

556 pazienti sono stati trattati con vancomicina nel periodo in esame e di questi solo l'1% (6) ha effettuato il controllo della concentrazione nei termini previsti.

Il risultato è riassunto il *fig.32*.

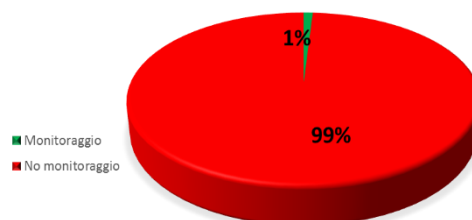


Figura 32 Percentuale di effettuazione del controllo della concentrazione plasmatica di vancomicina, entro 4 giorni dalla somministrazione.

2.1.11 Regola 11: Verifica di assenza di ipertiroidismo in pazienti affetti da fibrillazione atriale

La regola suggerisce di effettuare un esame del TSH per valutare la funzione tiroidea in pazienti affetti da fibrillazione atriale. Per effettuare l'analisi si sono considerati i pazienti con diagnosi di fibrillazione atriale (ICD9: 42731) e si è valutato a quanti di loro sia stato prescritto un esame relativo alla funzione tiroidea. 1248 pazienti hanno ricevuto tale diagnosi, di questi 84 hanno visto valutata la propria funzione tiroidea.

Il risultato è riportato in *fig.33*.

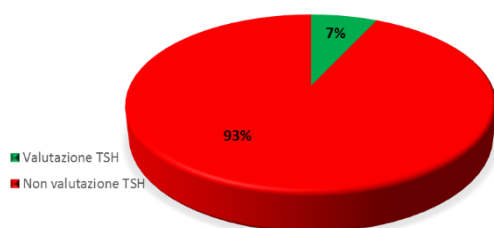


Figura 33 Percentuale di effettuazione del controllo della funzionalità tiroidea (dosaggio TSH) a seguito di un episodio di fibrillazione atriale.

2.1.12 Regola 12: Interazione tra farmaci: FANS e β -bloccanti

La regola suggerisce di evitare la sovrapposizione di β -bloccanti (categoria ATC: C07A) e FANS (anti-infiammatori non steroidei, categorie ATC: M04AA, M02AB, M01AC, M01AE), esclusa l'aspirina. In caso di somministrazione congiunta delle due terapie è necessario monitorare frequentemente la pressione (> 2 volte al dì). Se si riscontra una pressione maggiore di 150/90 mmHg è necessario modificare la terapia.

L'analisi si è suddivisa in due fasi:

1. Prima si è valutato a quanti pazienti, con somministrazione simultanea dei due farmaci (807 pazienti), la pressione è stata monitorata più di due volte al dì (347 soggetti);
2. In un secondo momento si è valutato per quanti pazienti la terapia è stata modificata a seguito di un episodio di pressione elevata. I pazienti con episodio di pressione elevata sono risultati essere 487 e a 78 di loro è stata modificata la terapia.

Il risultato è riassunto in *fig.34*.

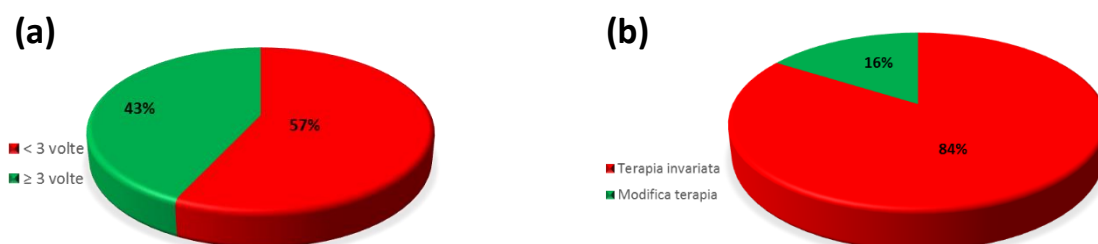


Figura 34 (a) Frequenza di monitoraggio della pressione arteriosa nel caso vengano somministrati entrambi i farmaci. (b) Modifica della terapia a seguito del verificarsi di un evento di pressione troppo elevata.

Le regole analizzate si possono distinguere in due macro-categorie:

- Regole riguardanti le interazioni tra farmaci (5);
- Regole cliniche generali, contenenti suggerimenti di vario genere (7).

Studiando la proporzione media di applicazione delle regole all'interno delle due macro-categorie si nota come non ci sia una particolare differenza. Circa la metà delle regole non viene rispettata per più del 50% dei casi in esame, quindi si può presumere che un sistema di CDSS possa aiutare a diffondere le nozioni di EBM e aumentarne l'adesione nella pratica clinica.

2.2 Analisi degli outcome secondari

All'interno del protocollo CODES è prevista l'analisi di tre outcome secondari (il primario è la proporzione degli alert risolti del sistema CDSS e il tasso di presa visione dei messaggi) per valutare l'efficacia del nuovo strumento introdotto nella pratica clinica, essi sono:

1. Conseguenze derivate dall'utilizzo del Padua Score;
2. Tasso di mortalità intra-ospedaliera;
3. Durata media del ricovero.

Per effettuare un confronto a posteriori e valutare quindi l'effettiva efficacia del sistema CDSS tramite controlli storici, si è deciso di calcolare sullo stesso campione utilizzato per le regole, le tre quantità sopra elencate.

2.2.1 Padua Score

Dallo studio sullo storico è emerso che nel periodo considerato i casi di VTE (codici ICD9: 415.*, 453, 6713.*÷6715.*) sono stati 365 (in media uno ogni due giorni e mezzo); di questi 346 sono deceduti. È necessario considerare il fatto che la VTE è spesso una commorbidità, e quindi non è la causa principale di morte ma è una concausa molto grave.

Nel periodo considerato è stato effettuato il calcolo dello Score sulla base dei dati storici. I parametri considerati per ogni criterio sono riportati in *tab.10*.

Numero	Criterio	Punti	Criterio di selezione	Numerosità (totale soggetti 44698)
1	<i>Cancro attivo</i>	3	Codici SDO: V10.*, 14.* ÷ 23.*	4901
2	<i>Precedente tromboembolismo venoso</i>	3	Codice SDO: V1251	3

3	<i>Ridotta mobilizzazione</i>	3	Punteggio circa la mobilizzazione nella scala Braden ≤ 2 ; Codice SDO: V4984	3139
4	<i>Patologia trombofilica nota</i>	3	Indicazione di "EMBOLIA E TROMBOSI DEI VASI PROFONDI DELLE PARTI PROSSIMALI DEGLI ARTI INFERIORI" nell'inquadramento clinico	17
5	<i>Recente chirurgia o trauma</i>	2	Campo nell'inquadramento clinico: [Precedenti interventi chirurgici] $\langle \rangle$ null; Codice SDO: V45	11571
6	<i>Età avanzata (≥ 70)</i>	1	-	12180
7	<i>Insufficienza cardiaca o respiratoria</i>	1	Codici SDO: 428.* , 5188.*	3342
8	<i>Infarto miocardico o ictus</i>	1	Codici SDO: 410.* ÷ 414.* , 436.*	2156
9	<i>Infezione acuta o patologia reumatologica</i>	1	Codici SDO: 0.* , 100.* ÷ 139.* , 714.* , 390.* ÷ 395.* , 397.* , 398.*	1544
10	<i>Obesità (BMI ≥ 30)</i>	1	-	2881
11	<i>Terapia ormonale in atto</i>	1	Somministrato: categoria farmaci G0.*	3849

Tabella 10 In tabella sono riportati i criteri previsti per il calcolo del Padua Score, con il relativo numero identificativo (per l'identificazione della query relativa), il punteggio assegnato, il metodo di estrazione della popolazione di interesse e la numerosità ottenuta.

Per alcuni criteri viene sottostimato il numero di soggetti che presentano il fattore di rischio. In modo particolare i criteri più affetti da questo tipo di errore sono stati:

- Criterio n° 2 perchè non sempre una patologia pregressa viene indicata nelle SDO in quanto non soggetta a rimborso;
- Criterio n°4 perchè il dato è ricavato mediante l'analisi della "diagnosi in ingresso" che è stata inserita in modo strutturato in cartella clinica solo dall'anno 2015;
- Criterio n°10 in quanto i dati necessari per calcolare il BMI (peso ed altezza), spesso non vengono riportati dai clinici. Si è supposto che in assenza di questo dato, il paziente fosse normo-peso.

La distribuzione dei pazienti raggruppati per score ottenuto è riportata nel grafico a barre in *fig.35*. Viene evidenziata la popolazione a rischio, cioè con punteggio calcolato ≥ 4 .

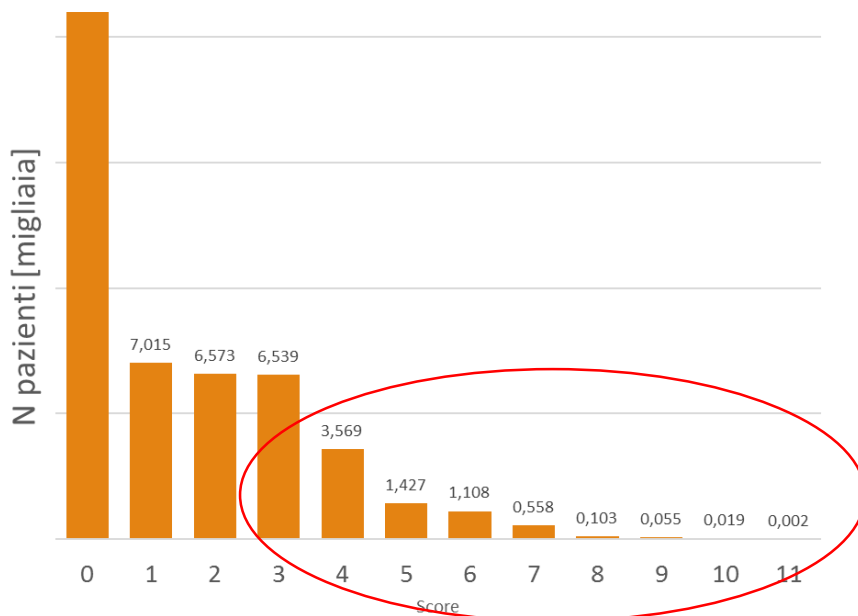


Figura 35 Grafico a barre rappresentante la distribuzione dei pazienti in accordo con il valore del Padua Score calcolato.

	TVP		
Score ≥ 4	Si	No	Totale
Si	99	6742	6841
No	266	41053	41391
Totale	365	47795	48232

Tabella 11 Tabella delle occorrenze per il calcolo degli indicatori statistici.

Nel 14.2% dei casi (6755 pazienti) il punteggio è stato uguale o maggiore di 4. Tra di essi 99 (1.5%) hanno sviluppato VTE. Nei soggetti invece con score minore di 4 solo lo 0.6% ha contratto la patologia.

Sono state calcolate una serie di quantità statistiche che permettono di valutare la capacità diagnostica di un test. Di seguito vengono riportati i risultati ottenuti:

- Sensibilità: 27%;
- Specificità: 86%;
- Valore Predittivo Positivo (VPP): 1.4%;
- Valore Predittivo Negativo (VPN): 99%;
- Accuratezza (probabilità di effettuare una diagnosi corretta): 85%.

Valori bassi di sensibilità e VPP sono riconducibili ad una esigua prevalenza della malattia, pari circa a 8 soggetti ogni 1000.

Mediante l'effettuazione di un test χ^2 per l'uguaglianza di proporzioni (1 gdl), si è potuto osservare un p-value associato inferiore al 1 per 1000 (valore χ^2 pari a 49.4). In presenza di uno score maggiore di 3 sembra essere più probabile contrarre il trombo embolismo venoso.

Infine, è stato calcolato l'Odds Ratio, che è risultato pari a 2.27. I soggetti con Padua Score maggiore di 3 hanno una probabilità di contrarre la patologia 2.27 volte maggiore.

L'analisi successiva si è concentrata sull'utilizzo dei farmaci anti-trombotici sui soggetti del campione. Si è osservato che il 90.9% dei pazienti per cui è stato calcolato il Padua Score ha assunto farmaci anti-trombotici. Scendendo nel dettaglio è possibile riscontrare una assunzione dei farmaci in oggetto per il 96% dei soggetti con score elevato e per il 27% per i soggetti con score inferiore a 4. È necessario considerare che i farmaci anti-trombotici, se somministrati a soggetti che non li necessitano, possono arrecare gravi danni alla salute e costituiscono una spesa ingiustificata per l'azienda ospedaliera.

2.2.2 Tasso di mortalità intra-ospedaliera

È stato calcolato il tasso di mortalità intra-ospedaliera considerando come campione gli stessi 44698 pazienti per cui è stato valutato il Padua Score. Si sono potuti riscontrare 1241 decessi su un periodo complessivo di rischio di 378619 giorni (giorni totali di degenza).

Il tasso di mortalità intra-ospedaliera risulta quindi pari a 0.003 decessi/giorno di degenza.

2.2.3 Durata media del ricovero

Per quanto concerne il calcolo della degenza media, non si sono considerati i soggetti che riportavano come modalità di dimissione all'interno delle SDO la voce: [TRASFERIMENTO INTERNO], in quanto viene modificato il nosologico ed è quindi difficile riuscire a quantificare correttamente la durata del percorso clinico complessivo del paziente.

Si ottiene quindi una degenza media di 8.47 giorni.

3 Studio pilota

Lo studio pilota ha lo scopo di introdurre la tecnologia CDSS nella realtà clinica gradualmente e senza forzature, procedendo per miglioramenti successivi. Infatti, secondo una visione condivisa da diversi studi in merito ad esperienze di questo genere, è necessario inserire progressivamente un sistema in modo tale da coinvolgere lo staff ospedaliero, spesso legato ad abitudini consolidate e quindi poco incline all'innovazione dei processi di cura ^[50].

Ogni membro del personale sanitario ha in dotazione, secondo il paradigma dell'ospedale paperless, un dispositivo mobile (tablet o notebook), che permette l'accesso all'applicativo Tabula Clinica e ad altri servizi utili per la pratica clinica.

Per lo studio pilota si è deciso quindi di attivare il sistema CDSS su tre macchine in dotazione a tre medici, di cui si riporta la specializzazione:

- Medicina Interna (Tulipano bianco);
- Medicina Interna (Tulipano rosso);
- Pneumologia.

Il periodo nel quale si è svolta questa fase dell'indagine va dal 29/10/2015 al 26/04/2016, data che si può considerare, in prima approssimazione, l'ultimo giorno della sperimentazione pilota. Con l'inizio del mese di maggio è iniziata la diffusione del sistema CDSS su tutte le macchine dei tre Tulipani (reparti di Oncologia, Cardiologia, Nefrologia, Medicina, Neurologia, Pneumologia).

3.1 Analisi descrittiva

I pazienti arruolati sono stati 1276, di cui 862 hanno visto attivarsi almeno un alert nel corso del ricovero. Il numero medio di alert attivatesi per paziente è 0.45, leggermente superiore rispetto alle previsioni contenute nel protocollo CODES (0.3 alert/paziente).

In *tab.12* viene mostrata la stratificazione per sesso ed età della popolazione facente parte dello studio nel periodo in esame.

Gruppo randomizzazione		Sesso		Fascia di età	
Controllo	427	Uomini	216	> 80	67
				61-80	121
				31-60	28
				≤ 30	0
		Donne	211	> 80	109
				61-80	83
				31-60	17
				≤ 30	2
Intervento	435	Uomini	227	> 80	68
				61-80	129
				31-60	28
				≤ 30	2
		Donne	208	> 80	108
				61-80	80
				31-60	19
				≤ 30	1

Tabella 12 Randomizzazione stratificata nello studio pilota.

Dalla tabella è possibile osservare che la randomizzazione sembra essere efficace. Visibilmente le fasce di età maggiormente rappresentate sono la fascia “61÷80 anni” per gli uomini, “> 80 anni” per le donne: ciò rispecchia l’aspettativa di vita in Italia, dove le donne presentano un’aspettativa maggiore. D’altra parte reparti in cui è stata svolta l’indagine sono effettivamente legati a patologie che hanno incidenza maggiore nell’anziano.

Si sono attivati 378 tipi diversi di script, in *Appendice D* è riportata una tabella (*tab.1D*) con il numero di attivazioni per ogni regola. L’89% degli script si è attivato un numero volte inferiore alla decina e si tratta quasi sempre di interazioni tra farmaci. Questo è un buon indicatore per l’ospedale, in quanto gli script più attivati sono per lo più promemoria.

Riportiamo ora in *tab.13* il numero di script medi attivatesi per soggetto e per fascia di età per i due gruppi. Si è deciso di accorpare uomini e donne in quanto il numero di alert attivati non varia significativamente con il sesso. Il numero medio è calcolato solo sugli 862 soggetti per i quali si è attivato almeno un alert.

Fascia di età	Controllo	Intervento
≤ 30	1	3
31-60	2.1	2.3
61-80	3.5	3.4
> 80	3.5	3.8

Tabella 13 Distribuzione degli alert medi per paziente per fascia di età e gruppo di randomizzazione.

La situazione è quindi di simmetria tra i due gruppi e si può notare, inoltre, che il numero di alert attivati aumenta proporzionalmente con l’età del soggetto. Ci si aspetta che in futuro il numero di script attivati nel gruppo di intervento diminuisca come sintomo del fatto che il CDSS sia

efficace. In seguito verrà riportata un'analisi che mira a valutare l'effetto dell'apprendimento del medico a seguito dell'utilizzo del CDSS.

Analizziamo ora la situazione nel gruppo di intervento (*tab.14*) in merito alla visualizzazione degli script. Il numero di alert presenti è 1484.

	Numero	%
Visti	613/1484	41
<i>di cui risolti</i>	226/613	37
Non Visti	871/1484	59
<i>di cui risolti</i>	175/871	20

Tabella 14 Sommario circa la visione e risoluzione degli alert attivati per il gruppo di intervento.

È possibile osservare che il numero degli alert risolti è molto diverso nel caso in cui lo script venga visualizzato o meno dal medico. Il 37% degli script visti viene anche risolto mentre solo il 20% si risolve spontaneamente senza la necessità di informare il clinico del protocollo di cura da seguire. Apparentemente il sistema sembra quindi utile.

Procediamo ora a confrontare tali dati con il gruppo di controllo (*tab.15*), dove il totale degli alert attivati è pari a 1422.

	Numero	%
Visti	-	-
<i>di cui risolti</i>	-	-
Non Visti	1422/1422	100
<i>di cui risolti</i>	313/1422	22

Tabella 15 Sommario circa la risoluzione degli alert attivati per il gruppo di controllo.

Si osserva come la percentuale di alert risolti nel gruppo di controllo sia molto simile a quella dei risolti ma non visti del gruppo di intervento (20%).

3.2 Modelli inferenziali

L'analisi successiva mira a valutare l'effetto del sistema CDSS sulla proporzione di alert risolti tramite un modello di regressione logistica (in quanto l'outcome è binario). La struttura del modello è riportata sotto.

$$\text{logit}(y) = \beta_0 + \beta_1 * \text{gruppo}$$

Proseguiamo ora nella descrizione degli elementi che costituiscono il modello:

- “y” rappresenta la probabilità di risoluzione dell>alert;

- “gruppo” è la variabile che assume valore 0 se il soggetto viene randomizzato nel gruppo di controllo ed 1 nel caso in cui appartenga al gruppo di intervento.

L’analisi effettuata è del tipo “intention to treat”, per cui un soggetto appartenente al gruppo di intervento viene definito tale anche se il medico decide di non leggere gli alert proposti dal sistema CDSS. Questa decisione deriva dalla consapevolezza che, anche nella realtà clinica esterna alla sperimentazione, il personale sanitario è sempre libero di non usufruire del servizio di supporto decisionale e che quindi, considerare nel gruppo di intervento solo i soggetti a cui vengono letti i suggerimenti, avrebbe sovrastimato l’effetto del software nella normale pratica clinica.

Di seguito (*tab.16*) vengono mostrati i risultati del modello di regressione.

(a) Analisi delle stime della massima verosimiglianza					
Parametro	DF	Stima	Errore standard	Chi-quadrato Wald	Pr > ChiQuadr
Intercept	1	-1.1293	0.0433	678.8860	<.0001
gruppo	1	0.1357	0.0433	9.8088	0.0017

(b) Stime degli odds ratio			
Effetto	Stima puntuale	Limiti di confidenza al 95% di Wald	
gruppo 1 vs 0	1.312	1.107	1.555

Tabella 16 (a) Stima dei coefficienti del modello di regressione logistica. (b) Odds ratio.

L’effetto del gruppo è significativo, infatti il p-value è pari a 0.0017 e l’Odds Ratio associato è pari a 1.312: i soggetti appartenenti al gruppo di intervento hanno un Odds di probabilità del 30% superiore di avere associato un alert risolto. Viene usato l’Odds ratio in quanto l’analisi è a posteriori.

Questo implica che il CDSS sembra essere un sistema che facilita l’adesione ai protocolli internazionalmente riconosciuti e migliori così i processi di cura.

L’analisi successiva mira a valutare se, nel corso della fase pilota (con una durata di sei mesi), la proporzione di risoluzione degli alert nei diversi gruppi sia cambiata e se, soprattutto, possa essere presente un bias da memoria del medico. Lo studio così strutturato può infatti presentare il seguente errore: un medico che tratta un soggetto all’interno del gruppo di controllo, può seguire il protocollo correttamente in quanto si è già trovato a curare un paziente con le medesime caratteristiche nel gruppo di intervento (e quindi con attivo il CDSS) ed ha quindi appreso le direttive internazionali.

Nel caso in cui fosse presente questa distorsione, ci si aspetta che la proporzione di risoluzione degli alert nel gruppo di controllo aumenti notevolmente nel corso del tempo, avvicinandosi sempre di più a quella nel gruppo di intervento.

Di seguito vengono mostrati (tab.17) i risultati del modello di regressione logistica così strutturato:

$$\text{logit}(y) = \beta_0 + \beta_1 * \text{gruppo} + \beta_2 * \text{dummy_tempo1} + \beta_3 * \text{dummy_tempo2} + \beta_4 * \text{dummy_tempo1} * \text{gruppo} + \beta_5 * \text{dummy_tempo2} * \text{gruppo}$$

La durata dello studio pilota (sei mesi) è stata suddivisa in tre periodi, ognuno dei quali composto da due mesi. Le variabili dummy_tempo1 e dummy_tempo2 nel modello, sono le due dummy riferite al momento in cui sono comparsi gli alert, dove vengono utilizzati come riferimento i primi due mesi. Nel modello sono state inserite anche le interazioni tra il gruppo e il momento di comparsa dell’alert in modo da poter valutare se l’andamento della risoluzione degli alert sia diverso all’interno dei due gruppi di randomizzazione.

Analisi delle stime della massima verosimiglianza						
Parametro		DF	Stima	Errore standard	Chi-quadrato Wald	Pr > ChiQuadr
Intercept		1	-1.1256	0.0438	661.0088	<.0001
gruppo	1	1	0.1383	0.0438	9.9800	0.0016
tempo	1	1	-0.0885	0.0608	2.1238	0.1450
tempo	2	1	-0.0614	0.0611	1.0084	0.3153
gruppo*tempo	1 1	1	-0.1683	0.0608	7.6781	0.0056
gruppo*tempo	1 2	1	0.0807	0.0611	1.7423	0.1868

Tabella 17 Stima dei coefficienti del modello di regressione logistica.

L’effetto del gruppo resta significativo, al contrario delle dummy riferite al tempo. L’interazione tra tempo e gruppo è significativa solo quando riferita alla prima dummy. Per valutare la presenza di memoria da parte del medico è utile osservare graficamente l’andamento della proporzione di alert risolti nel corso del tempo per i due gruppi.

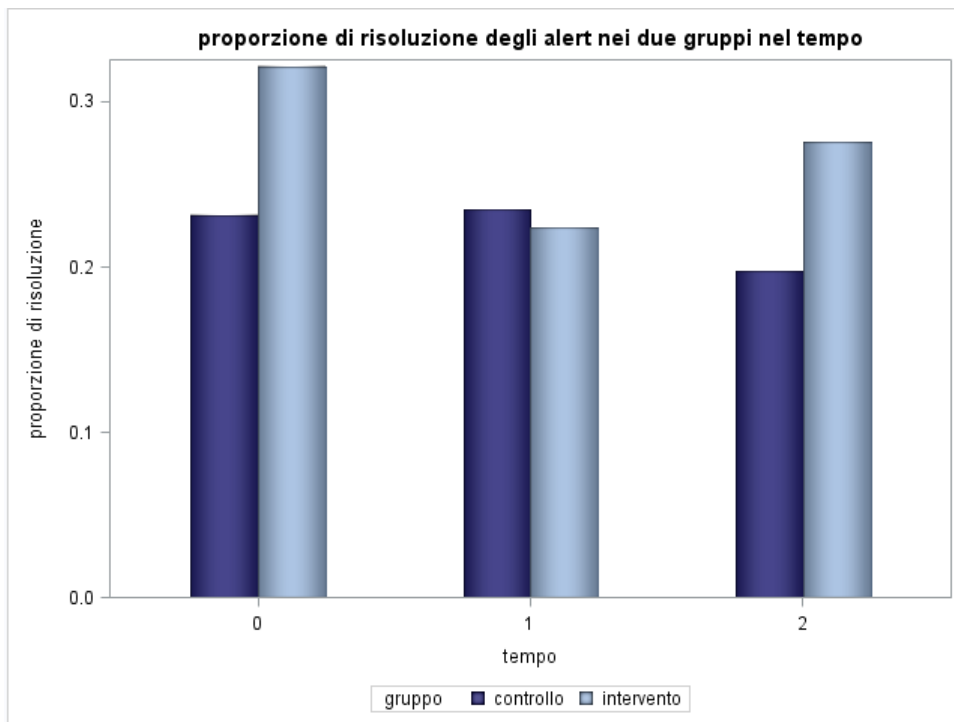


Figura 36 grafico rappresentate la proporzione di alert risolti nei due gruppi (controllo ed intervento), per i tre sotto-periodi considerati.

Nonostante l'interazione significativa tra tempo e gruppo, non sembra essere presente alcun tipo di errore derivante dalla memoria del medico. La proporzione di alert risolti è maggiore nel gruppo dei trattati rispetto al gruppo dei non trattati nel primo e nell'ultimo periodo (con Odds Ratio rispettivamente pari a 1.57 e 1.55), mentre i due gruppi sono apparentemente molto simili nel periodo centrale (Odds Ratio pari a 0.94).

Questo tipo di andamento, come già specificato, non è riconducibile alla presenza del bias da memoria; si può tuttavia ricondurlo ad un problema riscontrato nel sistema di supporto decisionale. Uno dei motivi per cui la fase pilota è durata così a lungo è perché sono insorti problemi tecnici nell'implementazione del CDSS integrato con Tabula Clinica. Nei primi due mesi di test il sistema è stato probabilmente utilizzato dai medici grazie anche all'interesse e alla curiosità verso un sistema innovativo. Tuttavia, la presenza di numerose problematiche, ha portato, nel secondo bimestre, ad una riduzione dell'utilizzo del CDSS. Dopo la risoluzione di queste complicazioni, gli operatori hanno ricominciato a sfruttare il sistema fornitogli (ultimo bimestre).

4 Sperimentazione

Al termine della fase di test preliminare il sistema CDSS è stato diffuso a tutte le macchine personali e fisse presenti nei tre Tulipani. Come da protocollo dopo circa due mesi dalla diffusione si è proceduto ad una analisi ad interim dei dati relativi all'utilizzo del sistema. Il periodo temporale considerato va dal 27/04/2016 al 21/06/2016.

4.1 Analisi descrittiva

I pazienti arruolati in questo lasso temporale erano 1111 di cui 838 hanno visto attivarsi almeno un alert nel corso del ricovero. Il numero medio di alert attivatesi per paziente, nel periodo sopra citato, è stato 0.36, leggermente inferiore rispetto a quanto verificatosi nella fase pilota, ma sempre maggiore delle previsioni contenute nel protocollo CODES (0.3 alert/paziente).

In *tab.18* viene mostrata la stratificazione per sesso ed età della popolazione facente parte dello studio nel periodo in esame.

Gruppo randomizzazione		Sesso		Fascia di età	
Controllo	416	Uomini	224	> 80	57
				61-80	123
				31-60	39
				≤ 30	5
		Donne	192	> 80	74
				61-80	83
				31-60	27
				≤ 30	8
Intervento	422	Uomini	234	> 80	65
				61-80	126
				31-60	40
				≤ 30	3
		Donne	188	> 80	74
				61-80	82
				31-60	26
				≤ 30	6

Tabella 18 Randomizzazione stratificata nello studio pilota.

Come già osservato nella fase di test del sistema, la stratificazione del campione per sesso ed età e la suddivisione nei gruppi di controllo ed intervento è efficace.

Si sono attivati 396 tipi diversi di script, in *Appendice D (tab.2D)* è riportata una tabella con il numero di attivazioni per ogni regola. I tipi di alert attivatesi sono in maggioranza relativi ad interazioni tra farmaci (329/396), mentre solo 67 script sono inerenti a consigli di altro genere. La situazione è quindi rimasta immutata rispetto alla fase pilota. L'89% degli script si è attivato

un numero volte inferiore alla decina e si tratta quasi sempre di interazioni tra farmaci. Questo è un buon indicatore per l'ospedale, in quanto gli script più attivati sono per lo più promemoria.

Quindi, nonostante gli script generici siano in numero esiguo come differenziazione, in realtà sono i più frequenti in quanto ad attivazione.

Riportiamo ora in *tab.19* il numero di script medi attivatesi per soggetto e per fascia di età per i due gruppi. Si è deciso, come già eseguito per lo studio della fase pilota, di accorpare uomini e donne in quanto il numero di alert attivati non varia significativamente con il sesso. Il numero medio è calcolato solo sugli 838 soggetti per i quali si è attivato almeno un alert.

Fascia di età	Controllo	Intervento
≤ 30	1.2	2.6
31-60	2.7	2.5
61-80	4	4.3
> 80	3.7	3.7

Tabella 19 Distribuzione degli alert medi per paziente per fascia di età e gruppo di randomizzazione.

La situazione è quindi di simmetria tra i due gruppi, fatta eccezione per la fascia “< 30 anni”, in quanto la numerosità è troppo bassa per poter effettuare delle comparazioni significative. Come già osservato nella fase precedente, si può notare che il numero di alert attivati aumenta proporzionalmente con l'età del soggetto (con una leggera diminuzione dopo gli 80 anni). Ci si aspetta che in futuro il numero di script attivati nel gruppo di intervento diminuisca come sintomo del fatto che il CDSS sia efficace. Contrariamente alle aspettative il numero di alert medio per paziente è aumentato in questa fase rispetto alla precedente, ma questo può essere dovuto all'ampliamento nel numero degli utenti del sistema.

Da protocollo, riportato al *cap.1.7.2* e in *Appendice A*, l'analisi avrebbe dovuto concludersi ad un numero di alert pari a 2046, si è deciso quindi di fermare l'analisi a questo punto (21/06/2016).

Analizziamo ora la situazione nel gruppo di intervento (*tab.20*) in merito alla visualizzazione degli script. Il numero di alert presenti è 1598.

	Numero	%	% (periodo di test)
Visti	1148/1598	72	41
<i>di cui risolti</i>	439/1148	38	37
Non Visti	450/1598	28	59
<i>di cui risolti</i>	110/450	24	20

Tabella 20 Sommario circa la visione e risoluzione degli alert attivati per il gruppo di intervento.

Per quanto riguarda la presa visione, rispetto al periodo di test è aumentata la percentuale degli alert visti e contestualmente è diminuita quella dei non visti. Tuttavia la percentuale di risolti tra

i visti resta invariata, mentre cresce la percentuale di risoluzione tra i non visti e questo può essere legato all'apprendimento.

Procediamo ora a confrontare tali dati con il gruppo di controllo (*tab.21*), dove il totale degli alert attivati è pari a 1495.

	Numero	%	% (periodo di test)
Visti	-	-	-
<i>di cui risolti</i>	-	-	-
Non Visti	1495/1495	100	100
<i>di cui risolti</i>	384/1495	26	22

Tabella 21 Sommario circa la risoluzione degli alert attivati per il gruppo di controllo.

Come già osservato nella fase pilota, si osserva come la percentuale di alert risolti nel gruppo di controllo sia molto simile a quella dei risolti ma non visti del gruppo di intervento (rispettivamente 26% e 24%). Si nota un incremento nella percentuale di alert risolti rispetto alla fase di testing e questo si potrebbe sempre spiegare con l'apprendimento da parte degli operatori di nozioni nuove grazie al sistema CDSS.

Si è deciso di effettuare la medesima analisi andando nel dettaglio rispetto ai diversi reparti coinvolti nello studio (medicina, neurologia, nefrologia, cardiologia, pneumologia e oncologia), per valutare la presenza di eventuali differenze marcate. Questa analisi non è stata condotta nel caso della fase pilota perché li erano coinvolti solo 3 medici quindi solo 2 reparti: medicina e pneumologia. I risultati sono sintetizzati in *tab.22*.

Reparto	Gruppo	N° pazienti	Alert/ paziente	% alert risolti	% alert visti
<i>Medicina</i>	Controllo	139	4.1	29%	-
	Intervento	153	4	38%	80%
<i>Neurologia</i>	Controllo	42	2.9	30%	-
	Intervento	35	4	38%	79%
<i>Nefrologia</i>	Controllo	21	4.2	27%	-
	Intervento	17	3.1	25%	77%
<i>Cardiologia</i>	Controllo	59	4.6	28%	-
	Intervento	54	3.8	37%	65%
<i>Pneumologia</i>	Controllo	71	3.3	20%	-
	Intervento	71	3.9	30%	65%
<i>Altro</i>	Controllo	34	2.4	15%	-
	Intervento	34	3.2	23%	40%

Tabella 22 Riassunto circa la lettura e risoluzione degli alert per i due gruppi di randomizzazione nei diversi reparti che hanno preso parte alla sperimentazione.

È stato scelto di inserire una categoria “altro” in quanto comparivano tra i record anche pazienti ricoverati in altri reparti teoricamente non inclusi nella sperimentazione. Tuttavia essendo il sistema CDSS un componente installato nelle macchine dei medici dei tre reparti, se uno degli operatori lì impiegato si fosse trovato a prendere visione della cartella di un paziente ricoverato in altro reparto, ad esempio a seguito della richiesta di un secondo parere, avrebbe automaticamente arruolato anche tale paziente nello studio.

Il numero di alert per paziente è pressoché costante nei diversi reparti e non ci sono tendenze significative verso una maggior presenza di alert nel gruppo di controllo rispetto a quello di intervento, ma la situazione è promiscua (ad esempio in medicina abbiamo mediamente più alert nel gruppo di controllo, mentre in neurologia in quello di intervento).

Per quanto riguarda il tasso di risoluzione, esso è genericamente maggiore per il gruppo di intervento praticamente per tutti i reparti. Mentre la percentuale di risoluzione è molto omogenea tra i reparti, ad eccezione del reparto di nefrologia che si trova ad avere tassi lievemente più bassi.

Per quanto riguarda la presa visione, vediamo un buonissimo tasso nel reparto di medicina, dove è stato visionato l'80% dei messaggi (ovviamente nel gruppo di intervento). Sono relativamente bassi i tassi di presa visione in cardiologia e pneumologia. Nella categoria “altro” i tassi sono bassi, però bisogna ricordare che i messaggi relativi a questi pazienti non sono visibili ai medici del loro reparto di ricovero, ma solamente agli operatori dei reparti interessati dalla sperimentazione che, quindi, effettuano ingressi meno frequenti alla loro cartella.

4.2 Modelli ad effetti fissi

Le analisi seguenti mirano a valutare quali variabili provochino un impatto sulla proporzione di risoluzione degli alert. Il fine ultimo è quello di osservare l'effetto che il sistema CDSS ha sull'outcome in analisi (risoluzione degli alert) tenendo conto di tutte le variabili che possono avere un impatto su di esso. È infatti ben noto come gli ospedali siano le “organizzazioni più complesse della società moderna” ^[51] e capire quali variabili influenzano un processo non è triviale.

4.2.1 Modello n°1

In questo modello di regressione logistica viene considerata la sola covariata “gruppo” per valutarne l'effetto sull'outcome “proporzione di alert risolti”.

Il modello di regressione presenta la struttura sotto riportata, del tutto analoga a quella del modello utilizzato per l'analisi della fase pilota, al *cap.3.2*. I risultati sono riportati in *tab.23*.

$$\text{logit}(y) = \beta_0 + \beta_1 * \text{gruppo}$$

(a) Analisi delle stime della massima verosimiglianza					
Parametro	DF	Stima	Errore standard	Chi-quadrato Wald	Pr > ChiQuadr
Intercept	1	-1.0623	0.0592	322.0645	<.0001
gruppo	1	0.4149	0.0792	27.4104	<.0001

(b) Stime degli odds ratio			
Effetto	Stima puntuale	Limiti di confidenza al 95% di Wald	
gruppo 1 vs 0	1.514	1.296	1.769

Tabella 23 (a) Stima dei coefficienti del modello di regressione logistica. (b) Odds ratio.

L'effetto del gruppo sulla proporzione di alert risolti è significativo, infatti il p-value assume un valore minore di 0.0001. L'Odds Ratio è pari a 1.51, quindi i soggetti appartenenti al gruppo di intervento possiedono un Odds di probabilità maggiore del 51% rispetto al gruppo di controllo, di avere associato un alert risolto.

Da una prima analisi il software sembra rispondere efficacemente alle necessità.

In *fig.37* troviamo il grafico rappresentante la proporzione, stimata dal modello, di alert risolti.

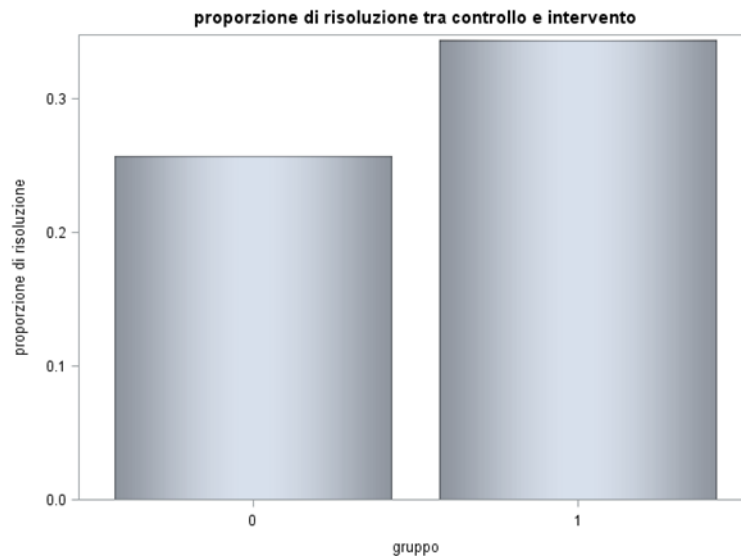


Figura 37 Grafico rappresentante la proporzione di risoluzione tra controllo ed intervento.

4.2.2 Modello n°2

In questo modello di regressione logistica viene inserita anche la variabile temporale che identifica il momento in cui è comparso l'alert. A differenza della fase pilota, in cui sono state introdotte due dummy in quanto si disponeva solo di un numero esiguo di record per la medesima data, si è considerata questa variabile come continua. Per rendere più semplice

l'interpretazione dei coefficienti, si è deciso di centrare la variabile rispetto alla sua media (corrispondente al giorno 24/05).

Il modello di regressione presenta la struttura sotto riportata.

$$\text{logit}(y) = \beta_0 + \beta_1 * \text{gg_centrato}$$

I coefficienti del modello sono riportati in *tab.24*.

(a) Analisi delle stime della massima verosimiglianza					
Parametro	DF	Stima	Errore standard	Chi-quadrato Wald	Pr > ChiQuadr
Intercept	1	-1.0681	0.0593	324.0215	<.0001
gruppo	1	0.4227	0.0794	28.3436	<.0001
gg_centrato	1	-0.00627	0.00264	5.6593	0.0174

(b) Stime degli odds ratio			
Effetto	Stima puntuale	Limiti di confidenza al 95% di Wald	
gruppo 1 vs 0	1.526	1.306	1.783
gg_centrato	0.994	0.989	0.999

Tabella 24 (a) Stima dei coefficienti del modello di regressione logistica. (b) Odds ratio.

Il tempo risulta significativo anche se apparentemente la proporzione di alert risolti tende a crescere fino al valore medio e poi decresce. Si suppone quindi, che per questa variabile, possa essere presente un trend quadratico piuttosto che un trend lineare.

In *fig.38* viene riportato l'andamento della proporzione di alert risolti nei due gruppi nel tempo.

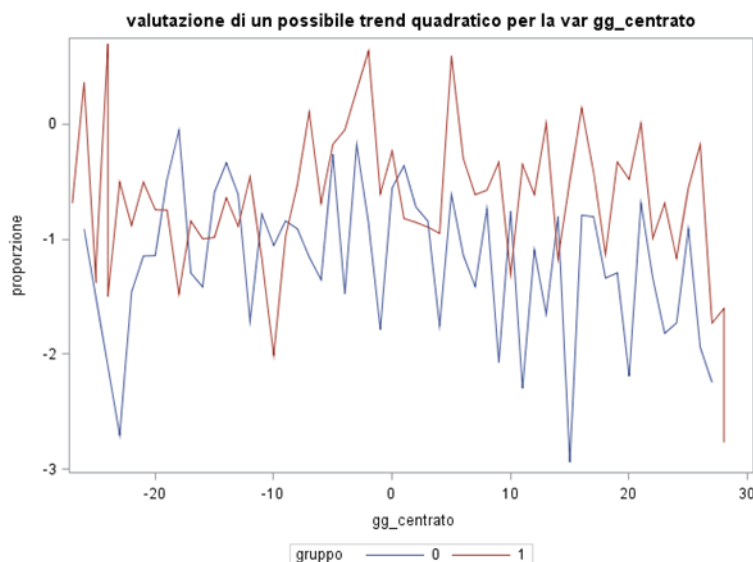


Figura 38 Andamento della variabile "proporzione di alert risolti" nel tempo

Dal grafico è visibile un trend di tipo quadratico e quindi nel modello n°3 viene introdotta la variabile "giorno centrato al quadrato".

4.2.3 Modello n°3

La struttura del modello è riportata di seguito. In *tab.25* sono riportati i coefficienti.

$$\text{logit}(y) = \beta_0 + \beta_1 * \text{gg_centrato} + \beta_2 * \text{gg_centrato_quad}$$

(a) Analisi delle stime della massima verosimiglianza					
Parametro	DF	Stima	Errore standard	Chi-quadrato Wald	Pr > ChiQuadr
Intercept	1	-0.8711	0.0717	147.4823	<.0001
gruppo	1	0.4282	0.0797	28.8796	<.0001
gg_centrato	1	-0.00535	0.00275	3.7780	0.0519
gg_centrato_quad	1	-0.00092	0.000196	22.1736	<.0001

(b) Stime degli odds ratio			
Effetto	Stima puntuale	Limiti di confidenza al 95% di Wald	
gruppo 1 vs 0	1.535	1.313	1.794
gg_centrato	0.995	0.989	1.000
gg_centrato_quad	0.999	0.999	0.999

Tabella 25 (a) Stima dei coefficienti del modello di regressione logistica. (b) Odds ratio.

La variabile gruppo resta significativa; perde di significatività il giorno centrato, mentre ne acquisisce il giorno centrato elevato al quadrato. L'Odds riferito alla variabile gruppo resta pari a 1.5 circa.

L'andamento della proporzione di alert risolti nel tempo viene spiegato da un trend quadratico. In *fig.39*.

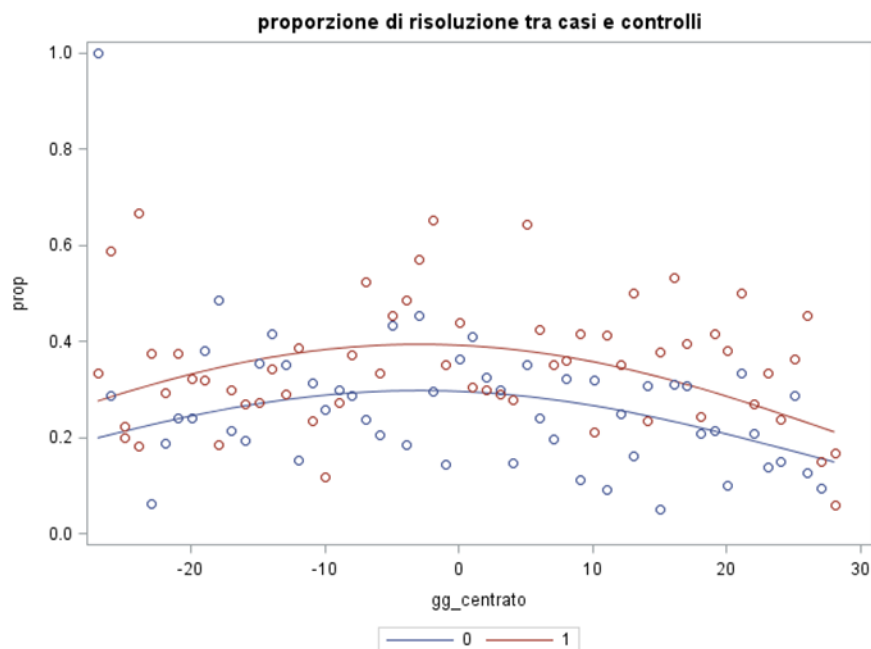


Figura 39 Confronto tra i valori reali (punti) e l'andamento stimato dal modello della proporzione di alert risolti.

Il grafico mostra i valori reali della proporzione di alert risolti (punti) e quelli predetti dal modello (linee continue).

Il trend ha iniziato a crescere nel primo periodo, probabilmente perchè i medici hanno cominciato a sfruttare il sistema. Tuttavia intorno al “gg_centrato” n°5, corrispondente all’inizio del mese di giugno, è iniziata una fase discendente. È possibile che, con l’inizio del periodo estivo, i medici siano stati sostituiti con personale non altrettanto formato e che quindi ha sfruttato meno il software.

4.2.4 Modello n°4

Il modello riportato in seguito mira a valutare l’impatto del gruppo sulla proporzione di alert risolti, inserendo all’interno dell’analisi una variabile che identifichi l’età del paziente.

L’età è stata suddivisa in quattro differenti fasce (che nel modello costituiranno tre dummy), in modo tale che venisse approssimativamente garantita la stessa numerosità di soggetti all’interno delle diverse classi.

Le classi di età sono: 0÷65 anni, 66÷76 anni, 77÷83 anni, >83 anni. La classe utilizzata come riferimento è quella costituita dai soggetti più giovani.

Il modello in esame presenta la struttura riportata di seguito, mentre i coefficienti del modello sono riportati in *tab.26*.

$$\text{logit}(y_i) = \beta_0 + \beta_1 * \text{gruppo}_i + \beta_2 * \text{dummy_classe_eta1}_i + \beta_3 * \text{dummy_classe_eta2}_i + \beta_4 * \text{dummy_classe_eta3}_i + e_i$$

(a) Analisi delle stime della massima verosimiglianza						
Parametro	DF	Stima	Errore standard	Chi-quadrato Wald	Pr > ChiQuadr	
Intercept	1	-1.3267	0.1059	156.8988	<.0001	
gruppo	1	0.4070	0.0794	26.2807	<.0001	
classe_eta 1	1	0.3247	0.1209	7.2126	0.0072	
classe_eta 2	1	0.2827	0.1205	5.5034	0.0190	
classe_eta 3	1	0.3853	0.1270	9.2030	0.0024	

(b) Stime degli odds ratio			
Effetto	Stima puntuale	Limiti di confidenza al 95% di Wald	
gruppo 1 vs 0	1.502	1.286	1.755
classe_eta 1 vs 0	1.384	1.092	1.754
classe_eta 2 vs 0	1.327	1.048	1.680
classe_eta 3 vs 0	1.470	1.146	1.885

Tabella 26 (a) Stima dei coefficienti del modello di regressione logistica. (b) Odds ratio.

Tutti i p-value associati alle diverse dummy riferite alle quattro classi sono significative. La proporzione di alert risolti sembra crescere con l'età, con un leggero calo nella classe dai 77 agli 83 anni. L'effetto del gruppo resta molto evidente con un Odds Ratio praticamente invariato rispetto ai modelli precedenti.

Per visualizzare graficamente il risultato ottenuto, viene mostrato in *fig.40* un diagramma a barre riportante sull'asse delle ordinate la proporzione di alert risolti e sull'asse delle ascisse le fasce di età. L'analisi è stratificata per gruppo di appartenenza. Ricordiamo che il gruppo "0" rappresenta il gruppo di controllo, mentre il gruppo "1" quello di intervento.

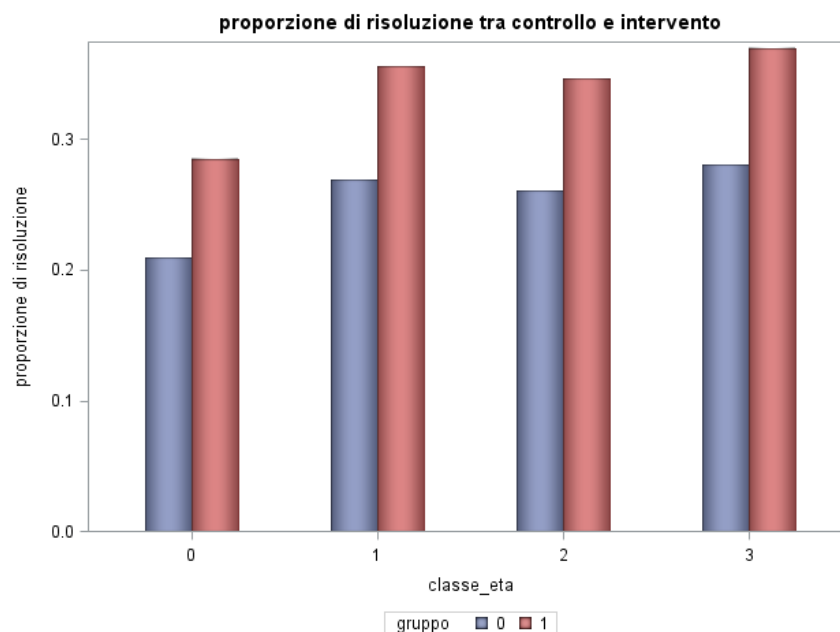


Figura 40 Diversa proporzione di risoluzione degli alert per fascia di età e per gruppo di appartenenza (blu controllo e rosso intervento).

L'effetto del software è ancora significativo.

4.2.5 Modello n°5

L'analisi di seguito riportata raggruppa tutte le variabili fino ad ora considerate in un unico modello, mentre gli outcome sono consultabili in *tab.27*.

$$\begin{aligned} \text{logit}(y_i) = & \beta_0 + \beta_1 * \text{gruppo}_i + \beta_2 * \text{dummy_classe_eta1}_i + \beta_3 * \text{dummy_classe_eta2}_i \\ & + \beta_4 * \text{dummy_classe_eta3}_i + \beta_5 * \text{gg_centrato}_i + \beta_6 * \text{gg_centrato_quad}_i \\ & + e_i \end{aligned}$$

(a) Analisi delle stime della massima verosimiglianza						
Parametro		DF	Stima	Errore standard	Chi-quadrato Wald	Pr > ChiQuadr
Intercept		1	-1.1317	0.1137	99.0145	<.0001
gruppo	1	1	0.4204	0.0798	27.7251	<.0001
classe_eta	1	1	0.3255	0.1214	7.1877	0.0073
classe_eta	2	1	0.2849	0.1210	5.5435	0.0185
classe_eta	3	1	0.3531	0.1277	7.6502	0.0057
gg_centtrato_quad		1	-0.00091	0.000197	21.4715	<.0001
gg_centtrato		1	-0.00524	0.00276	3.6011	0.0577

(b) Stime degli odds ratio			
Effetto	Stima puntuale	Limiti di confidenza al 95% di Wald	
gruppo 1 vs 0	1.523	1.302	1.780
classe_eta 1 vs 0	1.385	1.091	1.757
classe_eta 2 vs 0	1.330	1.049	1.685
classe_eta 3 vs 0	1.423	1.108	1.828
gg_centtrato_quad	0.999	0.999	0.999
gg_centtrato	0.995	0.989	1.000

Tabella 27 (a) Stima dei coefficienti del modello di regressione logistica. (b) Odds ratio.

Questi risultati confermano le analisi precedentemente effettuate: tutte le variabili restano significative eccetto il “gg_centtrato”.

4.2.6 Modello n°6

Nel modello n° 6 viene inserita una nuova variabile di interesse: la gravità delle condizioni del paziente. Lo scopo di questa analisi è quello di valutare l’impatto che essa potrebbe avere sull’outcome in analisi.

Essendo l’ospedale strutturato per intensità di cura, è risultato semplice reperire il livello di gravità del quadro clinico del soggetto ricoverato. Sono presenti tre fasce: paziente grave, media gravità e bassa gravità.

Sono state successivamente generate le dummy, utilizzando la minima gravità come classe di riferimento. Il modello ha la struttura di seguito riportata, mentre i coefficienti sono presenti in *tab.28*.

$$\text{logit}(y_i) = \beta_0 + \beta_1 * \text{gruppo}_i + \beta_2 * \text{dummy_gravita1}_i + \beta_3 * \text{dummy_gravita2}_i + e_i$$

(a) Analisi delle stime della massima verosimiglianza					
Parametro	DF	Stima	Errore standard	Chi-quadrato Wald	Pr > ChiQuadr
Intercept	1	-1.1221	0.1259	79.3714	<.0001
gruppo	1	0.5448	0.1118	23.7597	<.0001
gravita	1	0.0225	0.1380	0.0266	0.8705
gravita	2	0.4623	0.1441	10.2940	0.0013

(b) Stime degli odds ratio			
Effetto	Stima puntuale	Limiti di confidenza al 95% di Wald	
gruppo 1 vs 0	1.724	1.385	2.146
gravita 1 vs 0	1.023	0.780	1.340
gravita 2 vs 0	1.588	1.197	2.106

Tabella 28 (a) Stima dei coefficienti del modello di regressione logistica. (b) Odds ratio.

L'impatto del software è ancora significativo, con un Odds Ratio di probabilità di risoluzione dell>alert tra i due gruppi pari a 1.72.

Confrontando i livelli di gravità si può notare che la differenza non risulta significativa tra i pazienti a bassa e media gravità, mentre cresce significativamente la proporzione di alert risolti nei pazienti gravi.

È necessario, in questo caso, effettuare una verifica in quanto sarebbe ragionevole pensare che il livello di gravità e l'età del soggetto siano strettamente connesse (e che quindi l'impatto sulla proporzione di alert risolti possa essere dovuto alla crescita dell'età anagrafica piuttosto che al livello di gravità della patologia).

Per valutarlo è stata calcolata l'età media dei soggetti nei tre livelli di gravità e si è osservato che, nella prima e nella terza classe, l'età media è risultata pari a 77 anni, mentre nella fascia a media intensità, essa è risultata circa pari a 70 anni. Considerando che il coefficiente significativo nel modello è quello che mostra la differenza tra la classe a bassa ed alta severità, è ragionevole pensare che non ci sia un legame tra la gravità della patologia e l'età del paziente.

4.2.7 Modello n°7

Il modello seguente comprende tutte le variabili fino ad ora analizzate. Di seguito ne viene mostrata la struttura, mentre gli outcome sono riportati in *tab.29*.

$$\begin{aligned} \text{logit}(y_i) = & \beta_0 + \beta_1 * \text{gruppo}_i + \beta_2 * \text{dummy_classe_eta1}_i + \beta_3 * \text{dummy_classe_eta2}_i \\ & + \beta_4 * \text{dummy_classe_eta3}_i + \beta_5 * \text{gg_centtrato}_i + \beta_6 * \text{gg_centtrato_quad}_i \\ & + \beta_7 * \text{dummy_gravita1}_i + \beta_8 * \text{dummy_gravita2}_i + e_i \end{aligned}$$

(a) Analisi delle stime della massima verosimiglianza						
Parametro		DF	Stima	Errore standard	Chi-quadrato Wald	Pr > ChiQuadr
Intercept		1	-1.3553	0.2046	43.8591	<.0001
gruppo	1	1	0.5683	0.1141	24.8169	<.0001
classe_eta	1	1	0.6058	0.1809	11.2096	0.0008
classe_eta	2	1	0.5227	0.1885	7.6895	0.0056
classe_eta	3	1	0.4267	0.1965	4.7160	0.0299
gg_centrato_quad		1	-0.00065	0.000422	2.3779	0.1231
gg_centrato		1	-0.0142	0.00757	3.5033	0.0612
gravita	1	1	0.0601	0.1439	0.1745	0.6761
gravita	2	1	0.4026	0.1468	7.5213	0.0061

(b) Stime degli odds ratio			
Effetto	Stima puntuale	Limiti di confidenza al 95% di Wald	
gruppo 1 vs 0	1.765	1.412	2.207
classe_eta 1 vs 0	1.833	1.286	2.613
classe_eta 2 vs 0	1.687	1.166	2.440
classe_eta 3 vs 0	1.532	1.042	2.252
gg_centrato_quad	0.999	0.999	1.000
gg_centrato	0.986	0.971	1.001
gravita 1 vs 0	1.062	0.801	1.408
gravita 2 vs 0	1.496	1.122	1.994

Tabella 29 (a) Stima dei coefficienti del modello di regressione logistica. (b) Odds ratio.

Nel modello finale restano significativi i coefficienti associati a tutte le variabili esclusa la prima dummy riferita alla gravità del paziente e il periodo in cui sono insorti gli alert (sia in forma lineare che in forma quadratica).

L'effetto del sistema CDSS è molto evidente, con un Odds Ratio circa pari a 1.8.

4.3 Analisi degli outcome secondari

Come già descritto nel *cap2.2* all'interno del protocollo CODES è prevista l'analisi di tre outcome secondari (il primario è la proporzione degli alert risolti del sistema CDSS) per valutare l'efficacia del nuovo strumento introdotto nella pratica clinica:

1. Conseguenze derivate dall'adozione del Padua Score;
2. Tasso di mortalità intra-ospedaliera;
3. Durata media del ricovero.

Si è tralasciato di calcolare tali outcome relativamente al periodo dello studio pilota, in quanto l'utilizzo del sistema era ristretto ad un piccolo gruppo di professionisti. Quindi i dati utilizzati per l'analisi seguente si riferiscono al periodo 27/04/2016÷21/06/2016.

Purtroppo non è stato possibile analizzare l'andamento del Padua Score, in quanto il relativo questionario, contenuto tra le scale da compilare in cartella clinica, non è stato praticamente mai completato dagli operatori. Ci si limiterà quindi a fornire un quadro circa gli altri due outcome, effettuando anche, dove possibile, un confronto tra gruppo di intervento e gruppo di controllo.

La situazione circa gli outcome calcolabili nel periodo considerato è riassunta in *tab.30*.

Gruppo	Numero pazienti	Deceduti	Giorni degenza totali	Giorni degenza medi	Deceduti/giorno di degenza
<i>Controllo</i>	366	18	4235	11.6	0.004
<i>Intervento</i>	368	21	4232	11.5	0.005
<i>Totale</i>	734	39	8467	11.5	0.004

Tabella 30 Outcome secondari specifici per gruppo di randomizzazione e situazione complessiva.

Rispetto all'analisi eseguita sui dati storici si può notare un generico incremento delle variabili sia relativamente alla mortalità che sui giorni di degenza. Tuttavia il tempo ridotto e l'inclusione solamente di un periodo estivo (nel quale si ha un aumento di ricoveri di anziani ad esempio), non permettono un confronto significativo con lo storico.

La differenza tra i due gruppi è molto sottile, e se si guarda alla mortalità sembrerebbe che il sistema CDSS non solo non sia efficace ma addirittura dannoso. Bisogna considerare però il fatto che il periodo di studio è molto breve, ed inoltre la maggior parte degli alert sono relativi ad ADE (eventi avversi dovuti ai farmaci). Quindi, più che un effetto legato alla diminuzione della mortalità, bisognerebbe ricercare una diminuzione nel periodo di ricovero medio (un effetto avverso legato ad un farmaco spesso porta ad allungare i tempi di ricovero), oppure una diminuzione di costi relativi al numero di degenti. Effettivamente si nota una, seppur lievissima, differenza nei giorni di degenza medi a favore del gruppo di intervento.

5 Analisi di Decisione a Multi-Criterio

Per ottenere una valutazione rigorosa e quantitativa di questa nuova tecnologia, si è deciso di adottare un framework sul modello dell'analisi MCDA (*cap.1.8*), utilizzato dalla Regione Lombardia per la valutazione di nuove tecnologie in Sanità. L'analisi si è articolata in 3 fasi:

1. Valutazione dei pesi;
2. Acquisizione dei punteggi;
3. Consuntivo o assessment.

5.1 Fase 1: valutazione dei pesi

Fase preparatoria: si è reclutato un campione di soggetti impiegati in diversi ambiti presso l'Azienda Ospedaliera. L'elenco completo è riportato in *tab.31*.

Ambito	Numero soggetti
<i>Ingegnere clinico</i>	2
<i>Dirigente Sistemi Informativi</i>	1
<i>Tecnico Informatico</i>	2
<i>Ingegnere biomedico</i>	2
<i>Direttore Laboratorio Analisi</i>	1
<i>Dirigente HTA</i>	1
<i>Dirigente SITRA</i>	1
<i>Biostatistico</i>	1
<i>Farmacista</i>	1

Tabella 31 Elenco dei soggetti (se ne riporta solo la mansione per privacy) reclutati per la prima fase di valutazione dei pesi.

Ai soggetti è stato sottoposto un questionario contenente criteri quantitativi per la valutazione di un nuovo software in ambito clinico, ed è stato richiesto loro di ordinarli in base all'importanza relativa delle singole caratteristiche. Per eseguire la valutazione in modo semplice si è chiesto ai soggetti di attribuire ad ognuno dei 15 criteri un punteggio tra 1 e 15 (in ordine di importanza dal meno importante al più importante), potendo ripetere una sola volta ogni punteggio.

Il questionario è riportato in *Appendice E*.

Una volta raccolti tutti i questionari, i dati sono stati elaborati ottenendo il peso medio da attribuire ad ogni criterio. Il peso espresso in quindicesimi è stato normalizzato in modo tale da ottenere tutti i pesi compresi tra 0 ed 1. L'esito di questa prima fase è riportato in *tab.32* e nelle figure *fig.41-42*.

	C1. Completezza e consistenza della documentazione	C2. Rilevanza e validità della documentazione	C3. Gravità della patologia	C4. Dimensione della popolazione	C5. Scopi generali dell'organizzazione sanitaria	C6. Descrizione della tecnologia e delle aree interessate	C7. Miglioramento di sicurezza e tollerabilità	C8. Miglioramento in efficacia ed efficienza	C9. Miglioramento dello stato del paziente	C10. Linee guida & raccomandazioni di buona pratica	C11. Limitazioni delle tecnologie alternative in uso	C12. Impatto finanziario sul sistema sanitario	C13. Costi-efficacia	C14. Impatto su altre spese	C17. Coerenza coi piani regionali	Somma
Soggetto 1	8	5	6	1	2	3	14	15	12	9	13	10	11	7	4	120
Soggetto 2	5	6	2	3	4	1	8	15	12	11	10	13	14	9	7	120
Soggetto 3	7	11	10	3	15	2	13	12	9	14	1	6	8	4	5	120
Soggetto 4	5	10	2	6	7	3	15	12	9	8	1	13	14	4	11	120
Soggetto 5	15	14	3	1	5	6	7	4	9	12	8	10	13	11	2	120
Soggetto 6	9	8	3	1	6	4	12	14	2	7	13	11	10	15	5	120
Soggetto 7	5	6	1	4	2	11	10	15	9	8	7	12	13	3	14	120
Soggetto 8	12	9	4	5	11	8	14	13	15	3	10	6	7	2	1	120
Soggetto 9	1	2	10	11	9	8	12	13	15	14	7	5	4	3	6	120
Soggetto 10	10	11	9	13	6	2	8	15	12	7	3	5	14	4	1	120
Soggetto 11	7	11	12	4	10	6	13	14	15	8	5	2	9	3	1	120
Soggetto 12	11	10	15	5	6	8	9	13	14	7	12	3	4	2	1	120
Soggetto 13	12	11	3	2	9	10	13	15	14	8	7	5	6	4	1	120
Media	8,25	9,08	6,17	4,83	7,50	5,75	11,17	12,92	11,25	8,92	7,00	7,58	9,67	5,33	4,58	
Punteggio normalizzato	0,6	0,6	0,4	0,3	0,5	0,4	0,7	0,9	0,8	0,6	0,5	0,5	0,6	0,4	0,3	

Tabella 32 Tabella dei pesi ottenuti mediante le interviste, per ognuno dei 15 criteri quantitativi proposti.

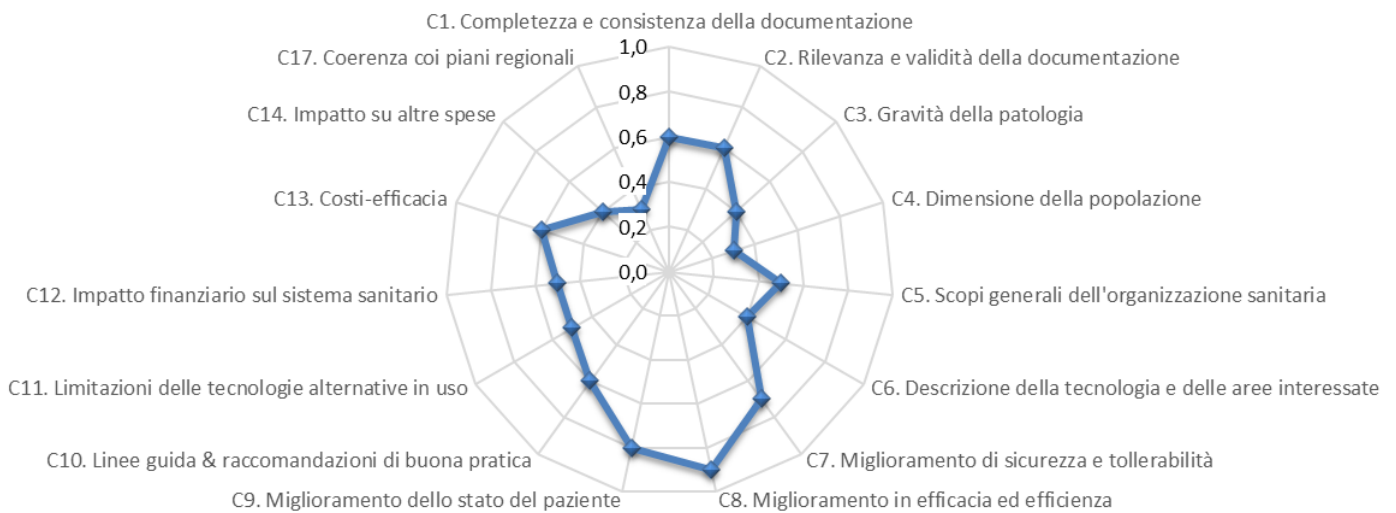


Figura 41 Lettura visuale della distribuzione dei pesi per i diversi criteri.

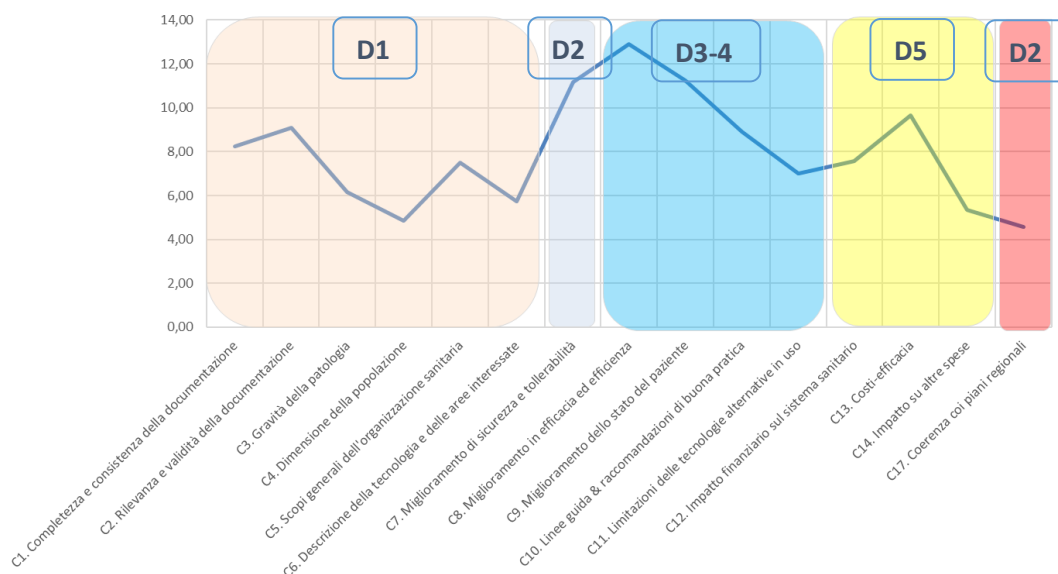


Figura 42 Rappresentazione del valore assunto dai diversi criteri con evidenziato il dominio di appartenenza (vedi cap1.8.3).

Si vede subito come i criteri a cui viene mediamente attribuito un maggior peso sono quelli appartenenti ai domini 2, 3 e 4, ovvero quelli riguardo “Sicurezza” ed “Efficienza - efficacia”, con un picco nel criterio specifico di “Miglioramento di efficienza ed efficacia”. Sono invece considerati mediamente poco rilevanti i criteri relativa a “coerenza coi piani regionali”, alla “dimensione della popolazione” e alla “gravità della patologia”.

È interessante notare come ci sia una diversa attribuzione di peso a seconda della categoria lavorativa di appartenenza. Seguendo la teoria delle coalizioni cliniche di Mitzberg^[51], è possibile valutare se ci sia un’effettiva differenziazione nelle priorità date da coloro che appartengono alla “coalizione clinica” (medici e infermieri), rispetto ai soggetti che si possono annoverare nella “coalizione del risparmio” (personale amministrativo e stake-holders). È poi interessante valutare anche un’eventuale differenza tra quella che viene detta “coalizione interna” (infermieri e personale amministrativo) rispetto alla “coalizione esterna” (comunità e medici).

5.1.1 Coalizione clinica vs coalizione del risparmio

Lo scopo di questa porzione di analisi è valutare se sussista un’effettiva differenziazione nella visione tra coloro che vivono la realtà clinica nelle sue funzioni primarie (curare e prendersi cura), quindi il personale sanitario, e coloro che invece appartengono al comparto amministrativo-dirigenziale e non hanno delle basi mediche, ma sono interessati più che altro all’ottimizzazione dei processi ed al risparmio.

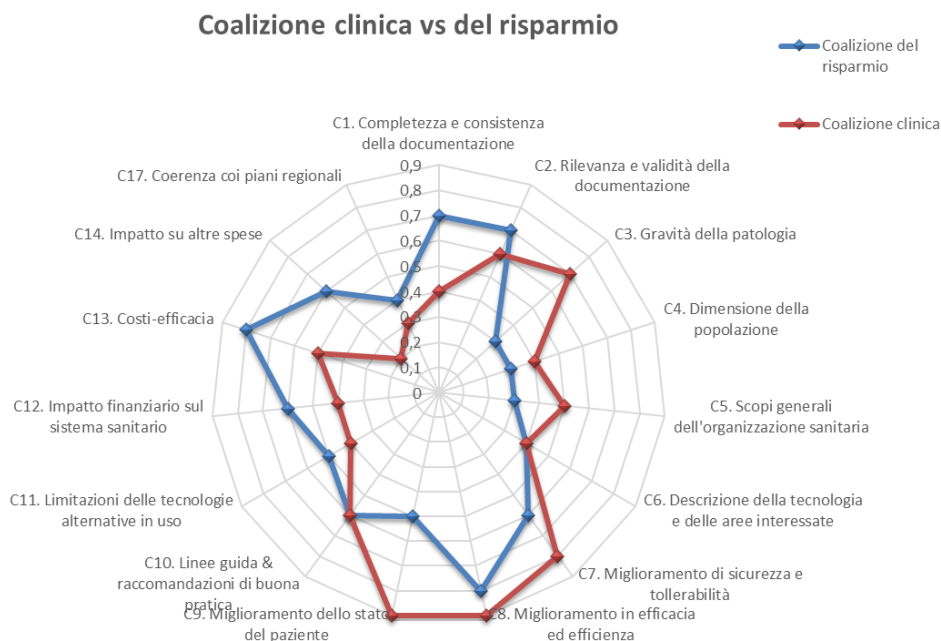


Figura 43 Distribuzione dei punteggi nelle due coalizioni.

In *fig.43* è riportata la media dei punteggi delle due categorie. È evidente come nel caso della coalizione clinica continuo maggiormente efficienza, efficacia e sicurezza, nonché le politiche

aziendali, mentre per il comparto tecnico amministrativo acquisiscono molta rilevanza anche l'impatto economico e il rapporto costi-benefici.

Quanto riportato conferma la struttura del modello di Mitzberg.

5.1.2 Coalizione interna vs coalizione esterna

Questa analisi è più complessa della precedente perché si vanno a confrontare le attitudini di chi, all'interno della struttura, ha presente e segue l'intero percorso del paziente (personale dirigente, amministrativo ed infermieristico), con quelle di coloro che invece si occupano solo di mansioni specifiche, ad esempio i medici che hanno una visione mirata a curare il singolo disturbo.

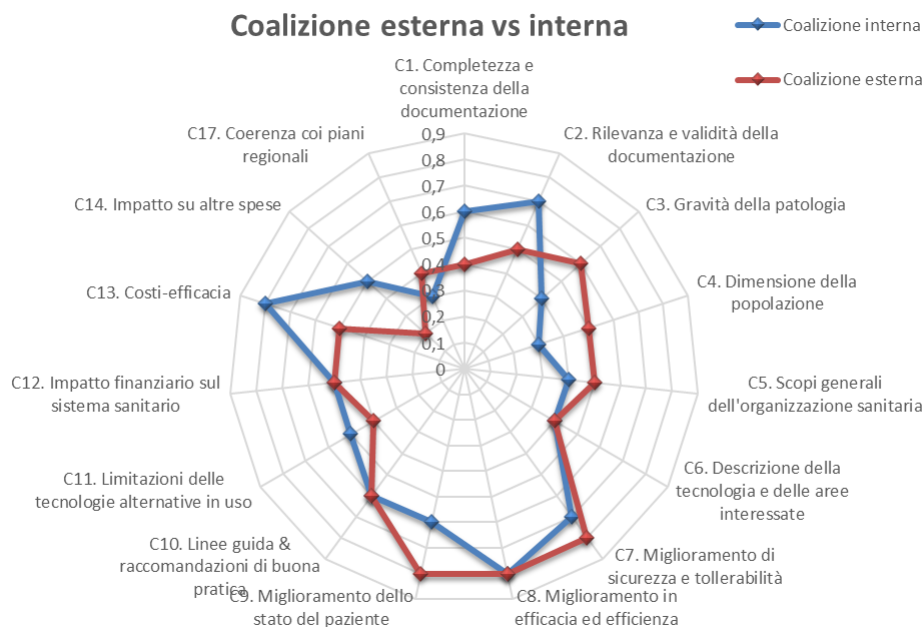


Figura 44 Rappresentazione della diversa distribuzione di punteggi tra la coalizione interna ed esterna.

Dalla *fig.44* si nota che la differenza tra i due gruppi non è così marcata, ciò è dovuto probabilmente anche al numero esiguo di individui che è stato possibile intervistare. Si può osservare una leggera prevalenza in “costi-efficacia” e “validità della documentazione” per quanto riguarda la coalizione interna, mentre la coalizione esterna punta molto su sicurezza ed efficacia. Notiamo un maggior interesse per quanto riguarda l’aderenza ai piani regionali da parte della coalizione esterna e questo rispecchia quanto contenuto nel paper di Mitzberg, nel quale si spiega come essa tenda a porre l’accento su regolamenti e leggi esterne all’azienda per allinearla ad esse.

Per quantificare in modo più rigoroso la differenza tra i due profili, sia nel caso della coalizione interna vs esterna che nel caso risparmio vs clinico e per confrontare le due differenziazioni, si è

deciso di effettuare una somma delle differenze assolute tra i punteggi ottenuti nei due casi. Le differenze ottenute sono state riportate a 15, che risulta essere la differenza massima, mentre la media delle differenze è stata rapportata a 1 (caso limite in cui una coalizione attribuisce il massimo ad un punteggio, mentre l'altra il minimo). Il risultato ottenuto è riportato in *tab.33*.

Coalizione	Distanza media/1	%	Somma distanze/15	%
<i>Risparmio vs clinico</i>	0.19	19%	2.9	22.3%
<i>Interno vs esterno</i>	0.13	13%	2	15.4%

Tabella 33 differenziazione tra i profili nelle due differenziazioni.

Come si vede la differenza più marcata tra i profili si ha nel caso risparmio vs clinico, come già apprezzato qualitativamente. Tuttavia visto che si sta parlando di dipendenti della medesima azienda, i risultati paiono già sufficienti a confermare una differenza di vedute in entrambi i casi.

5.2 Fase 2: valutazione dei punteggi

Sono stati reclutati 8 soggetti all'interno del gruppo degli utilizzatori del CDSS, composto dalle diverse professioni sanitarie (medici, infermieri ed operatori socio-sanitari). Ad ogni individuo è stato chiesto di assegnare un punteggio ai 15 criteri quantitativi per la valutazione della tecnologia. Si è considerato come termine di paragone il gold-standard, ovvero la condizione di "non possesso" di tale strumento e quindi di utilizzo dei sistemi classici di ricerca e documentazione (si può definire tale metodo "off-line" in quanto asincrono rispetto alla pratica clinica).

È possibile affidare un valore compreso tra - 3 e 3 ad ogni caratteristica, dove:

- 3 indica un netto miglioramento rispetto al gold-standard;
- - 3 indica un peggioramento consistente rispetto alla condizione di non possesso, ovvero il supporto è percepito come un peso.

Una volta raccolti tutti i dati, essi sono stati analizzati con la medesima procedura già descritta per i pesi; l'esito dell'analisi è riassunto in *tab.34* e *fig.45-46*.

	C1. Completezza e consistenza della documentazione	C2. Rilevanza e validità della documentazione	C3. Gravità della patologia	C4. Dimensione della popolazione	C5. Scopi generali dell'organizzazione sanitaria	C6. Descrizione della tecnologia e delle aree interessate	C7. Miglioramento di sicurezza e tollerabilità	C8. Miglioramento in efficacia ed efficienza	C9. Miglioramento dello stato del paziente	C10. Linee guida & raccomandazioni di buona pratica	C11. Limitazioni delle tecnologie alternative in uso	C12. Impatto finanziario sul sistema sanitario	C13. Costi-efficacia	C14. Impatto su altre spese	C17. Coerenza coi piani regionali	Media
Soggetto 1	3	2	1	2	2	2	3	3	3	-3	2	2	2	2	3	1,93
Soggetto 2	2	1	0	1	-1	2	2	2	2	-3	2	2	2	2	2	1,20
Soggetto 3	3	3	3	0	3	3	2	2	2	2	2	2	0	0	2	1,93
Soggetto 4	1	1	-2	-3	3	-3	3	2	2	-3	3	0	0	0	0	0,27
Soggetto 5	2	0	0	0	0	0	2	3	3	3	0	0	0	0	0	0,87
Soggetto 6	2	2	0	3	2	1	3	2	2	3	3	0	2	2	2	1,93
Soggetto 7	1	2	2	2	2	-2	2	2	2	2	3	0	1	1	1	1,40
Soggetto 8	-3	-3	-3	0	2	-2	2	3	2	3	3	0	0	1	2	0,47
media	1,38	1,00	0,13	0,63	1,63	0,13	2,38	2,38	2,25	0,50	2,25	0,75	0,88	1,00	1,50	
Punteggio normalizzato	0,5	0,3	0	0,2	0,5	0	0,8	0,8	0,8	0,2	0,8	0,3	0,3	0,3	0,5	

Tabella 34 Tabella dei punteggi ottenuti mediante le interviste, per ognuno dei 15 criteri quantitativi proposti.

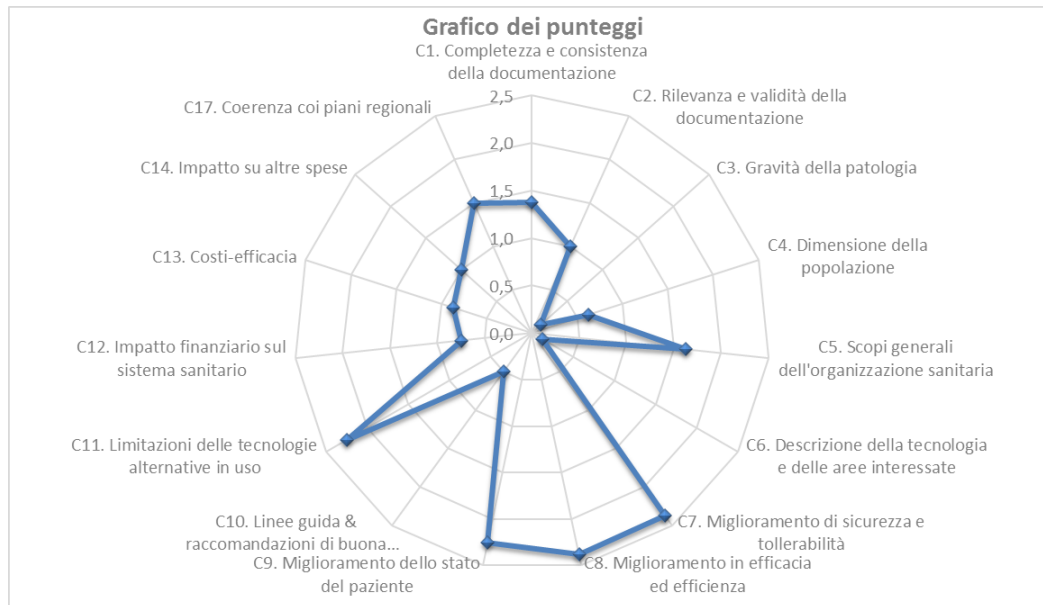


Figura 45 Lettura visuale della distribuzione dei punteggi per i diversi criteri.

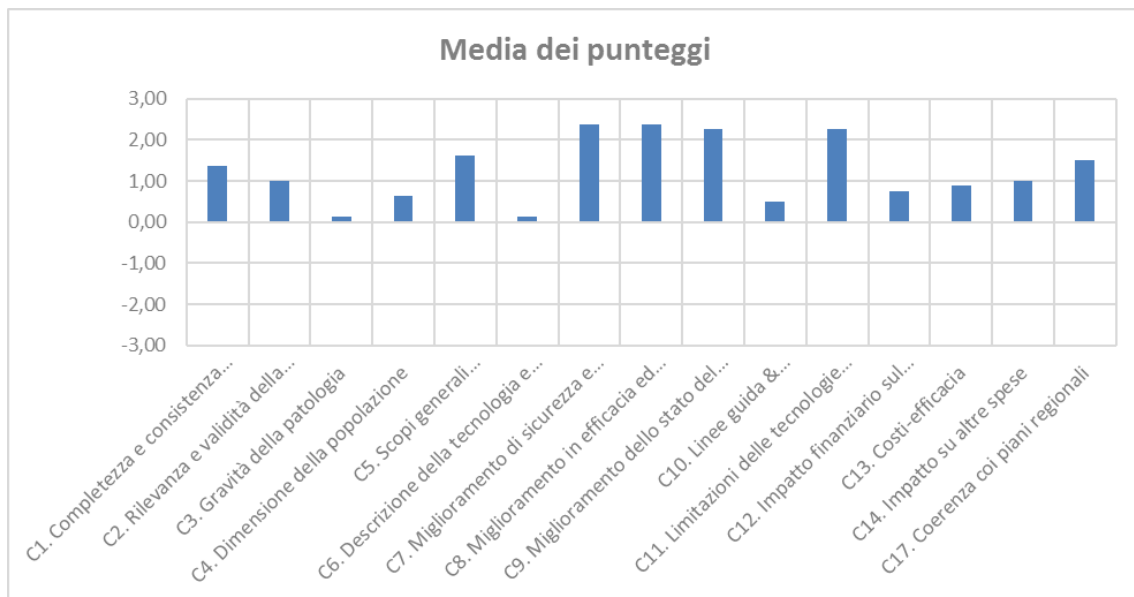


Figura 46 Istogramma dei punteggi medi ottenuti per i diversi criteri.

Dalla distribuzione dei punteggi riportata in figura è chiaro come la percezione generale sia quella di un sistema che permette di migliorare, in particolar modo, sicurezza, efficienza ed efficacia. Il software è percepito in linea con i piani regionali e con la mission aziendale. Le linee guida all'interno del sistema sono valutate come adeguate e pertinenti al caso specifico. Sono note negative: la poca formazione ricevuta dagli utilizzatori (il criterio relativo alla descrizione della tecnologia presenta un punteggio bassissimo se pur positivo) e il poco impatto sulla gravità della patologia perché, a differenza di quanto è emerso dall'analisi statistica, alcuni professionisti ritengono che il sistema "intraici" le operazioni, nel caso si abbia a che fare con un paziente grave, con un effetto addirittura negativo. Tuttavia i pareri, in merito a tale criterio, si sono rivelati discordanti tra gli intervistati, inoltre il campione è ristretto e quindi quanto rilevato dal questionario potrebbe non corrispondere alla visione generale.

In ogni caso si può concludere che la percezione in merito al sistema CDSS è positiva, in quanto tutti i criteri hanno ottenuto un punteggio medio sopra lo zero.

Un discorso a parte andrebbe fatto sui costi, in quanto le risposte relative ai criteri numero 12, 13 e 14 sono state fornite sulla base di pareri personali. Il sistema al momento è fornito gratuitamente, vista la fase di sperimentazione e il tempo di utilizzo non è ancora sufficiente per poter valutare in modo rilevante un impatto sulle spese.

5.3 Fase 3: assesment

Una volta ottenuti tutti i pesi e tutti i punteggi si è applicata la formula per il calcolo della MCDA come riportata nel *cap1.8.1*, con risultato pari a 3.83, come evidenziato nel grafico in *fig.47*.

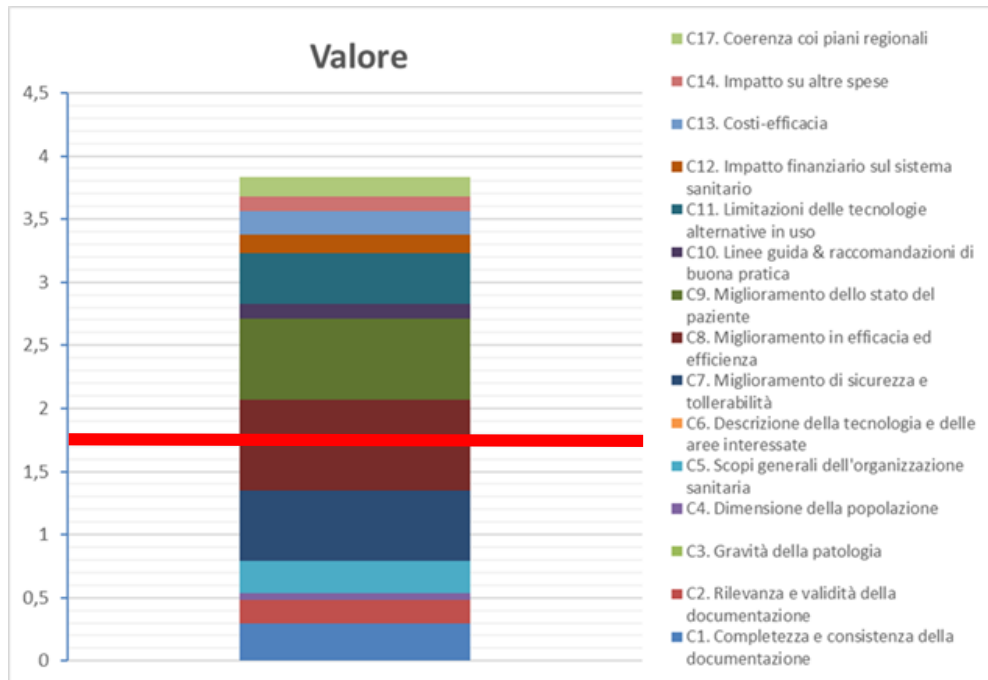


Figura 47 Valore ottenuto come somma dei punteggi pesati, in rosso è evidenziata la soglia di interesse stabilita dalla RL.

Il punteggio usato come soglia in Regione per distinguere le proposte interessanti da quelle che non sono rilevanti (senza valore per il contesto lombardo) è 1.75. Possiamo affermare che in base a tale criterio, la tecnologia di cui si discute in questa trattazione è percepita come utile ed appropriata.

6 Conclusioni

6.1 Considerazione generali

Ogni tecnologia nel campo della sanità-salute deve avere come scopo ultimo quello di risolvere un problema clinico, un quesito che riguarda la persona nel delicato aspetto della sua salute.

Lo scopo dello studio eseguito in questa trattazione è appunto quello di verificare o confutare l'ipotesi che un sistema di supporto decisionale computerizzato rientri nel paradigma sopra riportato. Si è cercato di ottenere risposte nel modo più rigoroso e quantitativo possibile e l'utilizzo di un RCT ha certamente favorito questo aspetto. Infatti, mentre i sistemi CDSS sono ad oggi ampiamente diffusi in Europa e in Nord America, in Italia ci sono poche esperienze significative, quindi non è stato possibile trovare termini di paragone per analizzare la realtà di Vimercate mediante uno studio comparativo.

La prima fase di studio era mirata a valutare, prima dell'inizio della sperimentazione RCT, quale fosse l'adesione alle regole della EBM utilizzate come base del sistema CDSS. Dall'analisi compiuta sui dati storici si evince che, sul campione di 12 regole prese in considerazione, si nota una buona aderenza in 5 casi su 12, 2 casi di parziale aderenza (aderenza per circa il 50% dei casi analizzati), mentre si nota per le restanti 7 regole un comportamento clinico terapeutico che si discosta da quanto suggerito dallo script. Il riassunto del tasso di applicazione delle regole considerate è riportato in *fig.50*. Quindi, in generale, l'aderenza a quanto indicato nelle direttive è parziale e questo sta ad indicare che un sistema CDSS sarebbe, almeno dal punto di vista teorico, utile; se si fosse riscontrata una pressochè totale aderenza alle regole già prima dell'introduzione del sistema questo sarebbe stato inutile.

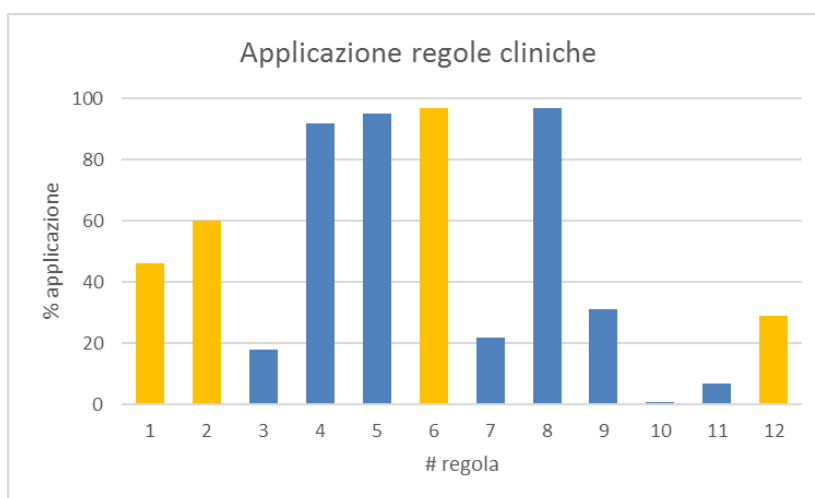


Figura 50 Percentuale di applicazione della regola clinica sui casi considerati. Sono riportate in arancio le regole relative all'interazioni tra farmaci e in azzurro quelle relative ad indicazioni generali. I numeri delle regole si riferiscono alla codifica utilizzata nel *cap.2.1*.

Si è poi proseguito con la sperimentazione vera e propria durante la quale il sistema, integrato nella cartella clinica, ha inviato messaggi agli operatori (nel gruppo di intervento, mentre era silenziato per il gruppo di controllo). Dall'applicazione delle regole sui dati storici era emersa una aderenza parziale alle indicazioni contenute nel DB, infatti il numero di alert attivati per paziente è stato mediamente più alto delle previsioni: 0.4 a fronte di uno 0.3 previsto. Va ricordato che i soggetti anziani tendono ad avere un numero elevato di alert medio pro-capite rispetto ai pazienti più giovani, principalmente perché questa categoria di pazienti è la maggior consumatrice di prodotti farmaceutici e le interazioni tra farmaci sono uno degli aspetti principali analizzati tramite il DB di regole.

Al termine della fase sperimentale si sono eseguite analisi quantitative per valutare l'efficacia del sistema. Il protocollo CODES aveva previsto l'analisi di outcome primari e secondari. Il primo outcome primario riguardava il tasso di risoluzione degli alert. Se si va a monitorare mese per mese il tasso di risoluzione percentuale degli alert, nei due gruppi (controllo ed intervento), si ottiene il grafico riportato in *fig.48*.

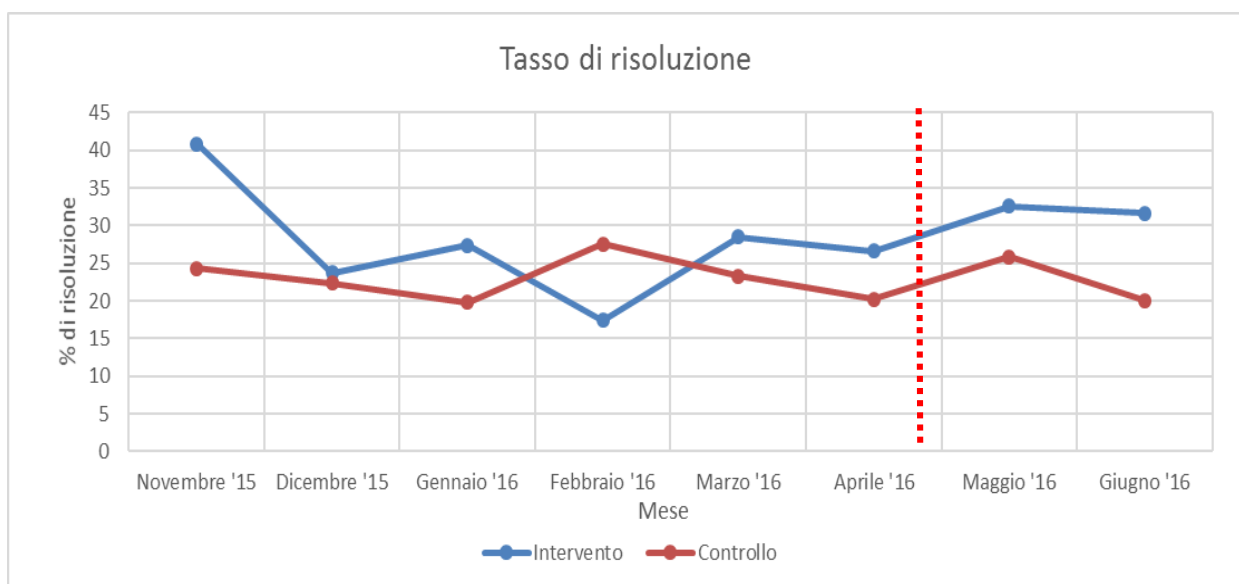


Figura 48 Tasso di risoluzione degli alert scomposto per mensilità, si è inserita una barra rossa per indicare la fine della fase pilota e l'inizio della sperimentazione vera e propria.

Lo studio in percentuale è stato necessario per superare le differenze date dalla numerosità di giorni tra mesi diversi e dal diverso numero di alert attivati quando si è passati dal periodo di test alla sperimentazione diffusa. Si nota come ci sia sempre stato (ad eccezione del mese di febbraio), un tasso di risoluzione maggiore nel gruppo di intervento rispetto a quello di controllo, con una tendenza al progressivo distaccarsi dei due gruppi. Questo è un dato molto positivo in quanto è evidente l'influenza che il sistema ha sull'aderenza alle linee guida internazionalmente riconosciute per la pratica clinica. Tale risultato è stato confermato in modo rigoroso mediante l'utilizzo di un modello ad effetti fissi, dal quale è risultato un Odd Ratio pari al 1.8; cioè un

paziente che si trova nel gruppo di intervento ha una probabilità del 80% maggiore di vedere un alert, a lui relativo, risolto rispetto ad un paziente arruolato nel gruppo di controllo.

Sempre nell'ambito degli outcome primari si è calcolato il tasso di presa visione degli alert, ovviamente valutabile solo per il gruppo di intervento, questo è riportato in *fig.49*. Il valore è sempre in percentuale rispetto al totale di alert attivati per non risentire delle differenze nella numerosità di alert nei diversi mesi.



Figura 49 Tasso di lettura degli alert da parte degli operatori per i pazienti inseriti nel gruppo di intervento. Si è inserita una barra rossa per delineare l'inizio della sperimentazione diffusa su tutte le macchine.

È visibile in questo caso l'effetto novità, infatti, notiamo due picchi: uno all'inizio della fase pilota e uno all'inizio della sperimentazione. Probabilmente questi tassi elevati (anche dell'80%) sono dovuti parzialmente alla curiosità suscitata dall'introduzione di uno strumento così innovativo per la realtà clinica italiana. Anche il fattore curiosità può essere considerato comunque un indicatore positivo perché suggerisce un certo interesse degli operatori verso i supporti digitali.

Per quanto riguarda i diversi reparti nei quali il sistema è stato fornito, si è notato che essi presentano tassi di risoluzione e lettura molto simili e questo è nuovamente un buon indicatore perché suggerisce una linea di lavoro e di pensiero comune.

Da una analisi statistica con modelli ad effetti fissi, si è notato come altre variabili che influenzano positivamente il tasso di risoluzione degli alert, sono l'età del paziente e l'intensità di cure necessarie. Ciò è probabilmente dovuto al fatto che davanti a casi complessi, come pazienti anziani con terapie multiple e patologie gravi, l'operatore è più incline a prendere in considerazione i suggerimenti forniti.

La seconda parte dell'analisi quantitativa ha previsto la valutazione degli outcome secondari in accordo con il protocollo CODES. Essi erano 3: conseguenze derivate dall'utilizzo del Padua Score, tasso di mortalità intraospedaliera e degenza media.

Per quanto riguarda il Pauda Score, nonostante l'analisi sullo storico abbia dimostrato il potenziale di tale strumento per la riduzione degli eventi ospedalieri avversi legati al tromboembolismo venoso, non è stato possibile effettuare nessuna valutazione perché praticamente nessun operatore ha compilato la relativa sezione della cartella clinica, quindi i messaggi conseguenti non si sono mai attivati.

Degenza media e mortalità intraospedaliera sono apparse peggiorate rispetto all'analisi storica, ma questo è da imputarsi al breve periodo di studio. Le variabili legate, ad esempio, all'aumentata mortalità nel paziente anziano in primavera-estate, non sono state adeguatamente ammortizzate dalla presenza di mesi privi di tale fenomeno, in quanto il periodo sperimentale considerato ha coperto meno di un anno. In ogni caso i dati storici rilevati circa mortalità e degenza media sono relativi a tutta l'azienda, mentre per la sperimentazione si sono considerati solo i reparti internistici dove è normale riscontrare degenze medie più elevate e tassi di mortalità più alti. A causa di modifiche strutturali e di codifica intervenute recentemente, non è stato possibile estrarre un campione significativo di soggetti per effettuare un confronto storico sui medesimi reparti. Il confronto degli outcome secondari tra gruppo di controllo ed intervento ha visto una sostanziale parità, seppur con un valore di degenza media leggermente inferiore per il gruppo di intervento, da imputarsi prevalentemente alla brevità dello studio.

Terminata la fase di valutazione quali-quantitativa dell'efficacia del sistema, ci si è posti l'obiettivo di misurare il valore generato dalla nuova tecnologia. I risultati ottenuti conducendo un'indagine HTA con metodo MCDA confermano l'ipotesi effettuata all'inizio, ovvero che l'introduzione di tale sistema possa creare valore per il personale clinico in prima battuta e per la pratica clinica di conseguenza.

Dal giudizio dato dagli utilizzatori è emerso come essi percepiscano il sistema dotato di valore e potenzialità. In particolare è valutato molto positivamente l'impatto su sicurezza, efficienza ed efficacia, inoltre tutti sono concordi nell'affermare il netto miglioramento rispetto al gold standard, ovvero la ricerca manuale in internet o su testi medici nel caso si necessiti di un secondo parere. Grazie al sistema è possibile soddisfare buona parte dei quesiti clinici risparmiando tempo e avendo accesso a materiale di qualità certificata.

Il valore positivo di questa tecnologia è evidente anche dal punteggio totale ottenuto con la formula MCDA, ovvero 3.83, che si colloca ben al di sopra della soglia regionale di 1.75. Questo

risultato dovrebbe essere tenuto in considerazione anche per un'eventuale estensione del sistema presso altre realtà cliniche del territorio.

Sfruttando a pieno i dati ottenuti con i questionari che avevano come scopo l'attribuzione dei pesi ai criteri della MCDA, si sono valutate le differenze di profilo tra le diverse coalizioni cliniche, come descritte dallo studioso Mintzberg. Quello che si nota è che nonostante le differenze tra coalizioni, assolutamente fisiologiche in una realtà così complessa, tali differenze sono meno marcate di quanto previsto dalla teoria e questo rappresenta un indicatore positivo per l'ospedale. Le diverse vedute all'interno della azienda, se sono marcate possono comportare problemi, ma se sono contenute, come in questo caso, aiutano il progresso e lo scambio proficuo di idee tra professionisti.

In conclusione si può definire il sistema CDSS come promettente anche per la realtà ospedaliera italiana. La sintesi dei risultati ottenuti, che hanno portato alla formulazione di tale tesi, è presentata in *tab.35*.

Fase di analisi	Conseguenza
<i>Applicazione delle regole sui dati storici</i>	Parziale non aderenza alle regole della EBM
<i>Analisi degli outcome primari del RCT</i>	Risoluzione degli alert maggiore nel gruppo di intervento, quindi sistema efficace.
<i>Analisi degli outcome secondari del RCT</i>	Non significativa, ma promettente per future analisi
<i>Analisi HTA</i>	Il CDSS porta valore per la realtà clinica di Vimercate.

Tabella 35 Riassunto delle principali conclusioni che è stato possibile trarre grazie ad ognuna delle fasi dello studio.

6.2 Sviluppi futuri

Essendo tale strumento assolutamente innovativo per la realtà clinica italiana, è normale aspettarsi un transitorio non facile nella fase di inserimento. In particolare, in questi mesi è stato possibile elaborare una serie di suggerimenti per il miglioramento del sistema:

- Rendere obbligatoria la compilazione della scala clinica relativa al Padua Score, in quanto sono evidenti le potenzialità che tale semplice sistema presenta;
- Aumentare la diffusione della conoscenza in merito a questi sistemi tra gli operatori che spesso non sono stati adeguatamente formati; si è notato che, anche per un sistema

concettualmente così semplice, se non c'è scambio e collaborazione tra tecnico e operatore clinico le potenzialità restano in parte inesprese.

Per quanto riguarda invece l'analisi dei risultati, una volta accertata l'influenza positiva di tale strumento con il RCT, sarebbe opportuno espandere l'utilizzo del sistema a tutto l'ospedale per valutare effettivamente gli outcome di mortalità intraospedaliera e degenza media, nonché il possibile miglioramento nell'efficienza clinica in merito ai costi materiali.

Bibliografia

1. https://it.wikipedia.org/wiki/Ospedale_di_Vimercate;
2. <http://www.lombardiabeniculturali.it/architetture/schede/3m080-00085/>;
3. Arch. La Franca G.. "Vimercate L'ospedale orizzontale", *Tecnica Ospedaliera*, 40-46, 2011;
4. <http://www.ASST-vimercate.it>;
5. <http://www.himss.org/>;
6. <http://www.himss.eu/>
7. Dedalus S.p.A. "L'ospedale Di Vimercate Livello 6 Himss-Emram L'eccellenza Ict In Sanità", www.dedalus.eu;
8. http://www.corrierecomunicazioni.it/pa-digitale/30731_e-health-l-ospedale-di-vimercate-sul-podio-europeo.htm;
9. <http://www.mbnews.it/2014/10/sanita-digitale-lospedale-di-vimercate-uneccellenza-ricevuto-riconoscimento-a-roma/>;
10. <http://www.monzatoday.it/green/life/ospedale-vimercate-premio-cio-summit-paperless.html>;
11. <http://www.difesadelcittadino.it/sanita-digitale-lospedale-di-vimercate-premiato-a-roma/12083>;
12. <http://www.infonodo.org/node/41167>;
13. <http://www.datamanager.it/2014/11/grazie-alla-collaborazione-con-intersystems-lazienda-ospedaliera-di-vimercate-e-desio-fa-il-suo-ingresso-ufficiale-nei-50-ospedali-europei-tecnologicamente-piu-evoluti/>;
14. Delgrossi G.. "I Sistemi Informativi in una Struttura Ospedaliera complessa", lezione del corso "Analisi ed Organizzazione dei Sistemi Sanitari", AA 2015-2016, Politecnico di Milano;
15. Motta D.. "Health Technology Assessment (Hta); Il Governo E La Valutazione Delle Tecnologie Sanitarie", lezione del corso "Analisi ed Organizzazione dei Sistemi Sanitari", AA 2014-2015, Politecnico di Milano;
16. Delibrazione n° 231 del 24 marzo 2016, "Istituzione del Gruppo Valutazione Tecnologie (Health Technology Assesment)", ASST di Vimercate;
17. Mangia M.. "L'Evidence Based Medicine nei sistemi informativi clinici". *e-HealthCare*, Vol 21, pp38-42, 2012;
18. Cawdron R., Calder J., Issenman R.. "e-Health? Clinical information network interest and impediments in a community pediatric setting". *Pediatric Child Health*, Vol6, pp 762-766, 2001;

19. Moja L., Kwan K..“Point of care information services: a platform for self-directed continuing medical education for front line decision makers”, *Postgrad Med J*, Vol91, pp 83–91, 2015;
20. Caiani E.. “What is e-Health?”, *Lezione del corso “e-Health Methods and Application”*, Politecnico di Milano, 2015;
21. Eysenbach G. . “What is eHealth?”, *J Med Internet Res*, Vol 3, No 2,pp 20, 2001;
22. Coiera E.. “Per un’informatica medica basata sulle prove”, *Recenti Prog Med*, Vol107, pp 124-126, 2016;
23. Liberati E. G., Galuppo L., Gorli M., Maraldi M., Ruggiero F., Capobussi M., Banzi R., Kwag K., Scaratti G., Nanni O., Ruggieri P., Polo Friz H., Cimminiello C., Bosio M., Mangia M., Moja L.. “Barriere e facilitatori all’implementazione dei sistemi di supporto decisionale computerizzati in ospedale: uno studio “grounded theory””, *Recenti Prog Med*, Vol 106, pp 180-191, 2015;
24. MedTerms. “Definition of Randomized controlled trial”, *MedicineNet*, 2015;
25. Corrao G.. “Sperimentazioni cliniche”, *dispense del corso “Metodologia della Ricerca Clinica ed Epidemiologica”*, AA 2015-2016, Università degli Studi di Milano – Bicocca;
26. Sibbald B., Roland M.. “Understanding controlled trials: Why are randomised controlled trials important?”, *BMJ*, pp 316-201, 1998;
27. Verhagen A., De Vet H., De Bie R.. “A Delphi list: a criteria for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus”, *J Clin Epidemiol*, Vol 51, pp 1235-1241, 1998;
28. Sim I., Gorman P., Greenes R. , Haynes R. Brian, Kaplan B., Lehmann H., Tang P.. “Clinical Decision Support System for the practice of evidence-based medicine”, *Journal of the American Medical Informatics Association*, vol 8, n° 6, nov/dec 2001;
29. Moja L., Kwag K., Lytras T., Bertizzolo L., Brandt L., PecoraroV., Rigon G., Vaona A., Ruggero F., Mangia M., Iorio A., Kunnamo I., Bonovas S. “Effectiveness of Computerized Decision Support Systems linked to electronic health records: a systematic review and meta-analysis”, *America Journal of Public health*, vol 104, n° 12,pp 12-22,dec 2014;
30. Griffey R., Lo H., Burdick E., Keohane K., Bates D.. “Guided medication dosing for elderly emergency patients using real-time, computerized decision support”, *J Am Med Inform Assoc*, vol 19, pp 86-93, 2012;
31. O’Sullivan D., O’Mohony D., O’Connor M., Gallagher P., Gallagher J., Cullinan S., O’Sullivan R., Eustace J., Byrne S.. “Prevention of adverse drug reactions hospitalized older patients using a software-supported structured pharmacist intervention: a cluster randomized control trial”, *Drugs Aging*, vol 73, pp 33-63, 2016;

32. Ali M., Giordano R., Lakhani S., Walker D.. "A review of randomized control trials of medical records powered by clinical decision support system to improve quality of diabetes care", *International Journal of Medical Informatics*, vol 87, pp 91-100, 2016;
33. Sequist T., Ghandi T., Karson A., Fiskio J., Bugbee D., Sterling M., Cook E., Orav E., Fairchild D., Bates D.. "A randomized trial of electronic clinical reminders to improve quality of care for diabetes and coronary artery disease", *Journal of the American Medical Informatics Association*, vol 12, N° 4, 2005;
34. Stefanini A., Battisti B., "Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) in area medica", Azienda Unità Sanitaria Rieti, 2012;
35. Dentali F., Douketis J., Gianni M. et al.. "Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients", *Ann Intern Med*, Vol.146, pp 278-288, 2007;
36. Pomero F., Allione A., Bracco B., Olocco V., Fenoglio L.. "Gli scores del tromboembolismo venoso", *Decidere in Medicina*, 2014;
37. Corrao G. "Caratteristiche operative di un test diagnostico", dispensa del corso "Metodologia della ricerca clinica ed epidemiologica", Università degli Studi di Milano-Bicocca, 2015;
38. Corrao G.. "Predittività di un test diagnostico", dispensa del corso "Metodologia della ricerca clinica ed epidemiologica", Università degli Studi di Milano-Bicocca, 2015;
39. Medilogy srl. "Descrizione del sistema medidss", presentazione generale, 2014;
40. Mocenni C.. "Il Metodo di analisi multicriterio", dispense del corso "Analisi delle Decisioni", Università degli Studi di Siena;
41. Lettieri E.. "Innovation & Decision Making", dispense del corso "Health Mangment", Politecnico di Milano, 2016;
42. <http://www.inahta.org/>;
43. http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/aree_attivita/ori/progetti/eunetha/Eunetha;
44. Radaelli G., Lettieri E., Masella C., Merlino, L., Strada A., Tringali M.. "Implementation of Eunetha Core Model in Lombardia: The VTS Framework", *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, Vol 30, pp 105–112, 2014;
45. Tringali M.. "MCDA in Lombardy, Harvesting information valuable to health". Presentazione in RL, 2015;
46. <https://vts-hta.ats-pavia.it>;
47. <https://www.evidem.org/>;
48. Foglia E., Bonfanti M. , "Il modello Hospital-Based HTA sviluppato nel CopHTA", congresso "health technology assessment e tecnologie sanitarie: quale spazio per l'approccio hospital-based?", Università LIUC, 2013;

49. Lettieri E.. "HB-HTA", dispense del corso "Health Mangment", Politecnico di Milano, AA2015-2016;
50. Locatelli P.. "eHealth: trends, main innovation areas and the Italian scenario", dispense del corso "Health Managment", Politecnico di Milano, AA 2015-2016;
51. Glouberman S., Mintzberg H.. "Managing the Care of Health and the Cure of Disease", Gen. 1996.

Appendice A

In questa sede è riportato il protocollo CODES per lo svolgimento del RCT, in lingua originale. Sono state omesse delle parti per la privacy in quanto contenenti nomi e firme dei partecipanti.

SYNOPSIS

Computerized decision support systems (CDSSs) are information technology-based software that provide health professionals with actionable, patient-specific recommendations or guidelines for disease diagnosis, treatment, and management at the point-of-care. These messages are intelligently filtered to enhance the health and clinical care of patients. CDSSs may be integrated with patient electronic health records (EHRs) and evidence-based knowledge. We designed a pragmatic randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of patient-specific, point-of-care reminders generated by the Medilog Decision Support System (MediDSS) on clinical practice and the quality of care in the internal medicine departments of the Azienda Ospedaliera di Desio e Vimercate. We hypothesize that MediDSS reminders can increase clinician adherence to guidelines and, eventually, improve the quality of care offered to hospitalized patients. We will include all the patients admitted to the internal medicine departments of the Azienda Ospedaliera di Desio e Vimercate. The primary outcome of this trial is a process outcome, the rate at which the issues detected by the MediDSS software and reported by the reminders are resolved (resolution rates). The adoption of CDSSs is likely to increase across healthcare systems due to growing concerns about the quality of medical care and discrepancy between real and ideal practice, continuous calls for a meaningful use of health information technology, and the increasing use of and familiarity with advanced technology among new generations of physicians. The results of our study will contribute to the current understanding of the effectiveness of CDSSs in primary care and hospital settings, thereby informing future research and health care policy questions related to the feasibility and value of CDSS use in health care systems.

ABBREVIATIONS

CDSS, Computerized Decision Support System;
CODES, COmputerized DEcision Support;
EBM, Evidence-Based Medicine;
EBMeDS, Evidence-Based Medicine electronic Decision Support;
MediDSS, Medilog Decision Support System
EHR, Electronic Health Record;
GFR, Glomerular Filtration Rate;

IQR, Interquartile Range;
RCT, Randomized Controlled Trial;
SD, Standard Deviation;
SFINX, Swedish, Finnish, INteraction X-referencing;
VTE, venous thromboembolism.

BACKGROUND AND RATIONALE

Despite the proliferation of clinical guidelines and continued efforts by local and national health care systems to optimize decision-making on patient diagnosis, treatment, and management, the quality of medical care is variable and often suboptimal [1]. There remains an apparent discrepancy between the growing availability of scientific evidence and the application of this evidence into medical care [2,3]. Non-adherence to evidence-based guidelines, medical errors, and omissions in everyday practice may occur because of time pressure, inexperience, reliance on memory, multitasking, and failures in healthcare team coordination.

Computerized decision support systems (CDSSs) are information technology-based software that provide health professionals with actionable, patient-specific recommendations or guidelines for clinical care at the point-of-care; these messages are intelligently filtered and presented at appropriate times during the decision-making process in order to enhance patients' health [4,5]. The opportunity to improve patient care by increasing clinicians' accessibility to medical knowledge at the site of practice represents one of the main incentives for investing in the development and evaluation of these sophisticated information systems.

In particular, studies focusing on the effectiveness of "new generation" CDSSs demonstrate their potential to assist with problems raised in clinical practice, decrease the rate of medication errors, increase clinicians' adherence to guideline- or protocol-based care, and, ultimately, improve the overall efficiency and quality of health care delivery systems [6-19]. These systems can be integrated into hospital electronic health records (EHRs) and feature authoritative point-of-care information services and evidence-based knowledge [20].

Our recent systematic review assessing the effectiveness of such "new generation" CDSSs demonstrated encouraging results [21]. Although our review did not show CDSSs to affect mortality, they were shown to moderately improve morbidity outcomes. Differences were further observed for costs and health services utilization, but these were often inconsistent in the direction and small in magnitude. The conclusion of a landmark paper, published nearly 15 years ago, still reflects the current scenario: *"Although the promise of clinical decision support*

system-facilitated evidence-based medicine is strong, substantial work remains to be done to realize the potential benefits” [22].

Current research on CDSSs suffers two noteworthy limitations [5]. First, while numerous studies have evaluated the effectiveness of CDSSs, comparatively few implemented a randomized controlled trial (RCT) design. Second, most published evaluations of the impact of CDSSs on health care quality were conducted in academic medical centers using “homegrown” systems that featured restricted clinical content for particular conditions (e.g., thromboprophylaxis). There is limited research on “mature” CDSSs that are commercially available and capable of supporting a wide range of clinical activities. Across countries, the adoption of these systems by hospitals are likely to increase in the future.

OBJECTIVES AND OUTCOME MEASURES/ENDPOINTS

Our study aims to evaluate the effectiveness of patient-specific, point-of-care reminders generated by the Medilog Decision Support System (MediDSS) [23] on clinical practice and the quality of care in a general hospital.

The primary outcome of the study is the rate at which the medical problems, which are detected by the MediDSS software and reported through the reminders, are resolved (resolution rates). Secondary outcomes include in-hospital mortality and the length of hospital stay during the study period.

TRIAL DESIGN

Trial design

The CODES (COmputerized DEcision Support) trial will implement a pragmatic, parallel group, and randomized controlled design with 1:1 allocation ratio. The flow chart of the study can be found in Appendix A.

Eligibility criteria and recruitment

As a pragmatic clinical trial [24,25], CODES seeks to investigate the effectiveness of MediDSS reminders in everyday clinical practice with diverse patients and varying conditions. Thus, we will enroll all of the patients admitted into the internal medicine departments of the Azienda Ospedaliera di Desio e Vimercate, without applying any exclusion criteria.

Interventions

We selected the Medilogy Decision Support System (MediDSS) after a comparative assessment of available editorial products using a predefined set of essential criteria [26,27]. Medilogy Decision Support System is a product by Medilogy, an Italian developer of scientific software and medical technology. Medilogy translated and adapted Evidence-Based Medicine electronic Decision Support (EBMeDS) [28], a CDSS developed by Duodecim Medical Publications Ltd., a company owned by the Finnish Medical Society Duodecim. EBMeDS can be described as a set of rules (scripts) based on EBM guidelines and applied to structured health data. MediDSS further includes knowledge from Swedish, Finnish, INteraction X-referencing (SFINX), a drug-drug interaction database containing concise evidence-based information of about 18,000 drug interactions and adverse events [29].

MediDSS may be used as stand-alone application or may integrate structured patient data from EHR to generate patient-specific reminders, therapeutic suggestions, and diagnosis-specific links to full-text guidelines. Reminders are automatically generated and displayed on the monitors of clinicians when they open a patient's EHR, enter a new diagnosis, or prescribe a drug. The current system comprises of about 240 scripts, which cover a large number of health conditions across specialties. The reminders are based on international evidence-based guidelines and subsequently approved by an international panel of experts.

The CODES trial will use international and local scripts, for a total of 250 reminders. For instance, a reminder shown on screen for a diabetic patient is *"This patient has type 2 diabetes and no screening for microalbuminuria has been carried out during the last year. Annual screening for microalbuminuria is recommended in type 2 diabetes"*. Another example of a patient-specific recommendation automatically generated for a hypertensive patient is *"This patient has hypertension. The latest blood pressure measurement is more than a year old. Regular follow-up has been shown to improve the control of hypertension"*. In another case, a diagnosis of renal failure (or a laboratory result of creatinine increase) can trigger an alert message to reduce the drug dosage based on the patient's glomerular filtration rate (GFR). Appendix B reports some examples of the international reminders.

In order to encourage the participation of the hospital staff within the study, we invited two hospital representatives to assess the priority needs of the hospital wards and develop a set of reminders to address them. One topic of particular interest to the hospitals involved venous thromboembolism (VTE) prevention. The rationale for the prioritization of this condition is provided below:

- Despite evidence supporting the benefits of VTE prophylaxis based on the risk stratification process [30] as well as the availability of local hospital guidelines, this intervention is inconsistently administered among patients.
- The Emergency Department of the Hospital of Vimercate has an increasingly large population of elderly (aged >65 years old) and very elderly (aged >80 years old) subjects who have suspected VTE and acute pulmonary embolism, with a high mortality rate (9.6%, 95% Confidence Intervals 7.2 to 12.6 and 16.0%, 95 % Confidence Intervals 12.9 to 19.5) within 30 and 90 days [31].
- Research has shown the use of CDSSs to improve the assessment of patients' risk for VTE, facilitate appropriate administration of prophylaxis interventions, and reduce the rate of symptomatic VTE in hospitalized patients [32-39].

The local hospital expert group proposed a risk stratification process based on the Padua score [40] to develop the set of reminders for VTE prevention. This score indicates the overall risk (low or high) of VTE for each patient using both clinical and surgical risk factors. For instance, a reminder shown on screen for a patient at high risk of VTE is *“This patient has a Padua score of 4 points (or greater)- Pharmacologic thromboprophylaxis is recommended but not prescribed to this patient. Consider to start the administration of low-molecular-weight heparin. Do you need help on the type and dose of heparin suitable for thromboprophylaxis in the medical patient? => Link to Types and Doses of heparin for thromboprophylaxis in the medical patient.”* The second part of the algorithm regards the exclusion criteria for the use of VTE Prophylaxis, for instance when the patient is at high risk of bleeding according to the IMPROVE score [41]. For example, a reminder generated for a patient not eligible for pharmacologic thromboprophylaxis is *“This patient has a calculated Improve Score of 7 points (or greater) - Pharmacologic thromboprophylaxis is not recommended but it is actually prescribed. Consider to stop the administration of heparin and the use mechanical prophylaxis.”*

The details of the algorithm underlying the local reminders is provided in the Appendix B.

MediDSS reminders will be shown on the EHR of the patients only in the intervention group. During care of control group patients, the generated reminders will not be shown to the physicians, so control is the usual clinical practice without MediDSS service in use. However, the best evidence for usual care will be available to the physicians at all times during the trial, if they wish to do active searching of full-text EBM guidelines.

Study outcomes

The primary outcome of interest in this trial will be the rate at which the issues detected by the MediDSS software, and reported by the reminders, are resolved (resolution rates). Given the hypothesis that a triggered reminder indicates that the patient care is not evidence-based, and that the suspension of the reminder designates the change to evidence-based care, higher resolution rates would indicate an improvement in patient care. In other words, the fewer the number of active reminders (unresolved issues) remaining in a patient's EHR, the better the health care provided.

As secondary outcomes, we will explore any difference between the intervention and control groups regarding in-hospital mortality, the length of hospital stay during the study period, and the adherence to Padua score for thromboprophylaxis.

Sample size

We calculated the sample size on the basis of the primary outcome. A previous systematic review assessing the effects of computer reminders delivered to clinicians at the point-of-care on health care processes and outcomes found a median improvement of 4.2% in process adherence across all reported process outcomes [42]. Accordingly, assuming resolution rates of 5% in the intervention group versus 2% in the control group (due to a possible group contamination), we calculated that a sample of 1,704 reminders will be necessary to detect the difference between the two groups (power = 0.90; α = 0.05, two-sided; 1:1 allocation). Because estimates for intracluster correlation are not available, we increased the required sample size (by 20%) to 2,046 reminders to account for clustering by patient.

Moreover, based on a prior study evaluating EBMeDS, which recorded an average of 0.30 reminders per individuals triggered at baseline [43], we determined that a total number of 6,820 patients (3,410 per group) need to be enrolled. This figure corresponds to a recruitment period of approximately 12 months for the internal medicine departments of the Azienda Ospedaliera di Desio e Vimercate.

Allocation and blinding

Anonymous patient identification (ID) numbers in the EHR system will be the unit of randomization. An individual external to the study group will generate the anonymous IDs using a formula based on patients' unique fiscal code numbers.

We will randomly assign patients to either the control or experimental group with a 1:1 allocation. We will follow a computer generated randomization schedule stratified by gender, age (0–30, 31–60, 61–80 >80 years), and site (Desio or Vimercate) using permuted blocks of random sizes [44]. Patients will be randomized immediately after the first launch of their EHR (entry of demographic data by physicians at hospital admission) and the allocation will be maintained through successive admissions. The MediDSS system will be “activated” in the EHR of patients allocated to the intervention group, while the system will be “silenced” in the EHR of those allocated to the control group.

Patients and study investigators (i.e., researchers, statisticians, information technology specialists, and hospital representatives) will be blinded to the allocation of participants. We will maintain the blinding up to the dataset disclosure. On the other hand, blinding of physicians is not feasible due to the nature of the intervention: the physician will know that a patient has been allocated to the intervention group if an automatic, patient-specific reminder is displayed on the screen.

Statistical methods

For the primary outcome (i.e., resolution rates), the reminder will serve as the unit of analysis, and the patient the clustering factor. The patient will be the unit of analysis for the secondary outcomes (i.e., length of stay and in-hospital mortality). All analyses will follow the intention-to-treat principle: patients will be analyzed in the group to which they have been randomized. Descriptive statistics will be presented as means \pm standard deviations (SD), medians and interquartile ranges (IQR), or percentages when appropriate. We will compare continuous variables using the Student’s *t*-test when normally distributed, and the non-parametric two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test when they are not normally distributed. We will compare categorical variables using the chi-squared test or the Fisher’s exact test, as appropriate. To model the resolution rates of the reminders, we will run a random effects logistic regression analysis, accounting for clustering by patient [45].

For hypothesis testing, we will consider a probability level of less than 0.05 as statistically significant. All statistical tests will be two-sided. We will use the Stata software to perform all statistical analyses (Stata Corp., College Station, TX, USA).

PARTICIPANT IDENTIFICATION

We will include all the patients admitted to the internal medicine departments of the Azienda Ospedaliera di Desio e Vimercate without the use of any exclusion criteria.

TRIAL PROCEDURES

Study setting

The study will be conducted in the internal medicine departments of the Azienda Ospedaliera di Desio e Vimercate, a multi-site hospital system located in the Lombardy region of Italy [46]. Founded in 1998, the hospital system was reorganized in 2009 due to changes to the regional health system of Lombardy. Azienda Ospedaliera di Desio e Vimercate includes hospitals and health units distributed in the Province of Monza and Brianza, which covers a population of approximately 850,000 inhabitants.

The Hospital of Vimercate has a medical staff of more than 230 doctors, a total of over 900 health professionals, and an overall capacity of 489 beds. The hospital supports over 20 specialties and subspecialties (anesthesiology, biochemistry, cardiology, emergency medicine, endoscopy, first aid, general surgery, nephrology, neurology, obstetrics and gynecology, oncology, ophthalmology, orthopedics and trauma, otolaryngology, pathology, pediatrics, pediatric neuropsychiatry, psychiatry of adults, pulmonology, radiology, rehabilitation, urology, and vascular surgery). The catchment population of the hospital is approximately 200,000 inhabitants, with more than 15,000 admissions per year. In addition to the in-patient wards and the intensive and sub-intensive care units, the Hospital of Vimercate houses many facilities for diagnosis and treatment. Since 2010, the hospital has been electronically tracking all clinical and administrative information through an EHR system based on the "*Tabula Clinica*" platform (developed by Dedalus S.p.A.) [47].

The Hospital of Desio has a medical staff of more than 200 doctors and a total of over 1000 health professionals. The hospital has an overall capacity of 407 beds as well as 20 specialties and subspecialties (anesthesiology, biochemistry, cardiology, emergency medicine, endoscopy, general surgery, metabolic diseases and diabetes, nephrology, neurology, obstetrics and gynecology, occupational medicine, oncology, ophthalmology, orthopedics and trauma, otolaryngology, pathology, pediatrics, psychiatry of adults, pulmonology, radiology, rehabilitation, urology, and vascular surgery). With a catchment population of approximately 200,000 inhabitants, the hospital has more than 15,000 admissions per year. The Hospital of

Desio also involves many facilities for diagnosis and treatment, including in-patient wards and the intensive and sub-intensive care units. The hospital has been electronically tracking all clinical and administrative information since 2012-2013, using an EHR system on "*Tabula Clinica*" (developed by Dedalus Spa).

The CODES trial will involve the medical staff within the internal medicine departments of two hospitals in Desio and Vimercate. These include the general medicine, nephrology, neurology, and pneumology wards for a total of about 7000 patient/year.

Training of participants

To ensure protocol adherence and data quality, all participating physicians will be trained on use of the MediDSS system. This training will be done face-to-face at the beginning of the trial. Periodic training sessions/updates will also be carried out throughout the course of the study.

Definition of End of Trial

The end of trial is set thirty days after the randomization of the last EHR.

DATA MANAGEMENT

Source Data

There is no specific Data Collection Form for this trial. The Source documents can be considered the EHR of the Azienda Ospedaliera di Desio e Vimercate, which routinely collect the data of patients admitted in the Hospital.

Access to Data

Depersonalised data will be extracted from the EHR (see data collection and management).

Only the Azienda Ospedaliera di Desio e Vimercate staff will have access to clinical data collected in the study period. This process completely match the current medical practice of the Hospitals. The study staff not belonging to the Hospitals (statistician, data manager, IT personnel, etc.) will not access to any information at the patients level.

Data collection and management

The data collection for this trial will not modify the standard data collection of the Azienda Ospedaliera di Desio e Vimercate. We will collect the following data from the EHR archive on a

regular basis: demographic (gender, age), administrative (anonymous patient ID, admission and discharge dates, diagnoses). We will also collect data on reminders, with a batch run of all scripts on the patient record data, daily—during the night, so as not to disturb or slow down the use of the patient EHR.

SAFETY ASPECTS

Harms (or other unintended effects) are not expected to the study participants. The difference between the intervention and the control group is that the reminders will be automatically shown on screen (intervention group) or not shown (control group) to the physicians. The patients assigned to the control group will receive usual care without the reminders. Nevertheless, we will consult an advisory group (including experts on clinical trials and guidelines) if necessary, especially if the discontinuation of the study becomes necessary for unforeseen reasons.

QUALITY ASSURANCE PROCEDURES

Data monitoring

Data monitoring will inform the CODES trial conduct, and will identify the need to make adjustments:

- **Sample size recalculation:** Because the sample size calculation utilizes several assumptions, we will analyze the first batch of data collected and adjust the estimated sample size, if necessary, during the first months of patient recruitment. The 12-month recruitment period may also be adjusted, accordingly.
- **Interim analysis:** We will perform an interim-analysis on the primary endpoint after 50% of the patients have been randomized or after 6 months of the study's initiation, whichever occurs first. An independent statistician that is blind to the patient allocation will perform the analysis. This analysis will inform whether the intervention has been proven for efficacy (beyond reasonable doubt). We will subsequently decide whether (or not) it is necessary to modify the study or prematurely terminate it, if necessary.

ANCILLARY STUDY

The validity of this RCT relies on the actual implementation of MediDSS by physicians in their clinical activities. Healthcare service studies on CDSSs, however, consistently suggest that the

mere provision of such technology does not guarantee its uptake. In fact, even if a CDSS is readily available within a hospital, clinicians often fail to follow its recommendations, ignoring in some cases up to 96% of its alerts [48]. Given this context, our RCT will be informed by qualitative interviews aimed to detect the barriers and facilitators to MediDSS uptake, as perceived by diverse health professionals involved in patient care (e.g., physicians and nurses). The interviews are a part of a larger cross-sectional study, which involves three Italian hospitals [49]. The interviews will explore variables that may hinder the use of a CDSS in everyday clinical practice, including technical (e.g., poor usability or knowledge of system), individual (e.g., negative perception of CDSS or EBM, lack of motivation), group or organizational (e.g., structural or administrative constraints), and cultural factors (e.g., adverse social norms).

When feasible, the trial will be tailored to address the specific needs emerging from the qualitative assessment. We will provide periodic training sessions to clinicians and hospital staff to overcome problems concerning the knowledge and usability of the system. We will further organize and facilitate group discussions among participants to address negative perceptions or misleading beliefs about CDSSs. The qualitative study seeks to support the use of CDSS by participants, thus increasing the robustness of the trial findings.

ETHICAL AND REGULATORY CONSIDERATIONS

Declaration of Helsinki

The Investigator will ensure that this trial is conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki (October 2013) [50].

Ottawa Statement on the ethical and conduct of cluster randomized trials

The Ottawa Statement aims to guide researchers and research ethics committees, primarily, as well as policy makers, journal editors, and potential study participants, on the ethical design and conduct of cluster RCTs in health research [51,52]. The statement supplements national and international ethics guidelines to incorporate the unique characteristics of cluster RCTs. The CODES trial can be considered to follow a cluster design as several reminders (unit of analysis) may derive from the same EHR (unit of randomization). The Ottawa statement has been followed in the identification of research participants and the application of ethical and regulatory protections.

Approvals

Before the trial commencement, the Principal Investigators will sought the opinion of the relevant ethical committee on the ethical aspects of this protocol. Any substantial amendments to the original approved documents will be notified to the ethical committee.

Participants Information and Consent

The CODES trial belongs to the health service research. It is a pragmatic study aimed at testing the efficacy of a quality improvement intervention in a hospital setting. The intervention tested (electronic reminders) targets physicians, who can be considered research participants, and not directly to patients. The risks associated with the participation of physicians in the CODES trial are negligible. They will be fully informed about the involvement of the Azienda Ospedaliera di Desio e Vimercate in the CODES trial (see Appendix C) and trained accordingly. Requiring the signature of a consent by each physicians will be unfeasible and will impact on the validity and generalizability of trial results. Some have argued that healthcare professionals have an obligation to participate in health system or knowledge translation research [53,54]. We consider that a waiver to the signature of consent will not adversely affect the rights and welfare of the research participants.

All the patients admitted to the internal medicine departments of the hospitals in Desio and Vimercate will be included in the study, as there are no exclusion criteria. The intervention is not targeted directly to the patients and their environment will not be deliberately modified by the intervention (the physicians may decide whether or not to activate the reminders and actively consult the information base). The randomization will be done at the EHR level without affecting the routine care of the patients, and data collection will be performed using the standard EHR currently used by the hospitals. Moreover, the primary outcome of the study is a process outcome (i.e., the rate at which the issues detected by the MediDSS software, and reported by the reminders, are resolved (resolution rates). For these reasons, the patients are not considered as research participants.

Participant Confidentiality

The trial staff will ensure that the participants' anonymity is maintained. The participants will be identified only by initials and a participants ID number. All documents will be stored securely and only accessible by trial staff and authorized personnel. The trial will comply with the Italian Data Protection Act, which requires data to be anonymized as soon as it is practical to do so.

Reporting

This protocol is reported in accordance with the SPIRIT 2013 guidance for content of clinical trial protocols [55, 56]. End of Trial notification and final report will be submitted to the competent Ethical Committee, to the Azienda Ospedaliera di Desio e Vimercate, and to the Sponsor.

FINANCE AND INSURANCE

The EBMeDS system is developed by Duodecim Medical Publications Ltd. [28], a Finnish company owned by the Finnish Medical Society Duodecim. It is distributed in Italy by Medilogy S.r.l. [23].

Neither Duodecim Medical Publications Ltd. nor Medilogy S.r.l. will finance the CODES trial.

The research project is financially supported by the Italian Ministry of Health (GR-2009-1606736) and by Regione Lombardia (D.R.L. IX/4340 26/10/2012). The funding sources have no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

The CODES trial is to be considered a part of health services research. Compared to the standard care, it will not pose any additional risks to the patients admitted to the hospitals. Thus, no trial-specific insurance is foreseen.

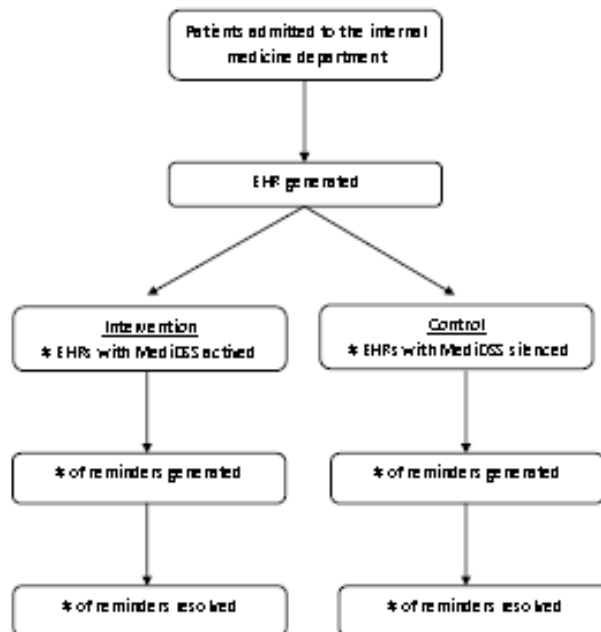
PUBLICATION POLICY

The trial will be registered in ClinicalTrial.gov before the enrolment of the first participant, and the trial protocol published in an open access medical journal. The trial results will be posted in ClinicalTrial.gov and published in an open access medical journal.

Trial results will be also disseminated to the health professionals of the Azienda Ospedaliera di Desio e Vimercate involved in the study.

Study datasets will be made available for research purposes upon request after the termination of the study.

17. APPENDIX A: TRIAL FLOW CHART



Description of algorithm for the use of venous thromboembolism prevention therapy

1. The first part of the algorithm incorporated the Padua Score [40], which uses ten common risk factors to identify patients at high risk for VTE. Each risk factor is individually weighted according to a point-based scale.
 - Active cancer (defined as presence of metastases or recent chemotherapy), known thrombophilic condition, and reduced patient mobility are each assigned a score of 3 points.
 - Recent major surgery is assigned a score of 2 points.
 - Advanced age (greater than 70 years), obesity (BMI greater than 30), bed rest, and hormone replacement therapy or oral contraceptives are each assigned a score of 1 point.

Patients are identified as high-risk for VTE if they accumulate a sum of 4 or more points. When the risk level is low, no medication is recommended; when the risk level is high, a prophylactic strategy using high dosage low-molecular-weight heparin is recommended.

2. The second part of the algorithm involved the Exclusion Criteria for the use of VTE Prophylaxis, for instance high risk of bleeding according to the IMPROVE score [41]. This

score identifies patients to be at high or low risk of VTE such that anticoagulant prophylaxis should be administered with caution in patients with an admission bleeding risk score of >7.0.

Appendice B

Query 1: analisi descrittiva sulla popolazione

```
SELECT DISTINCT TEMP1.Nosologico, temp2.Sesso, temp2.età
FROM
(select distinct * from
(SELECT distinct Esame_albumina.Nosologico
from Esame_albumina
union
SELECT distinct Esame_creatinina.Nosologico
FROM Esame_creatinina
union
SELECT distinct Esame_INR.Nosologico
FROM Esame_INR
union
SELECT distinct Esami_nuovo.Nosologico
FROM Esami_nuovo
union
SELECT distinct Inq_clinico.Nosologico
FROM Inq_clinico
UNION
SELECT distinct Parametri.Nosologico
FROM Parametri
union
SELECT distinct Scale.Nosologico
FROM Scale
UNION
SELECT distinct SDO.Nosologico
FROM SDO
UNION
SELECT distinct Somministrato.Nosologico
FROM Somministrato)) AS TEMP1 LEFT JOIN
(select distinct * from
(SELECT distinct Inq_clinico.Nosologico, Sesso, Età
FROM Inq_clinico
UNION
SELECT distinct Parametri.Nosologico, Sesso, Età
FROM Parametri
union
SELECT distinct Scale.Nosologico, Sesso, Età
FROM Scale
UNION
SELECT distinct Somministrato.Nosologico, Sesso, Età
FROM Somministrato)) AS TEMP2 ON TEMP1.Nosologico = TEMP2.Nosologico;
```

Query 2: Regola 1 (Analisi storico)

```
SELECT *
FROM (SELECT Cint(ABS(FORMAT(TEMP1.ORA,'HH')-FORMAT(TEMP2.ORA,'HH'))) AS
INTERVALLO, * FROM (SELECT DISTINCT Nosologico, format([Data di effettiva
Somministrazione],'dd/mm/yyyy') AS Data, format([Data di effettiva
Somministrazione],'hh:mm') AS ORA FROM Somministrato WHERE Atc = 'c01bd01') AS TEMP1
LEFT JOIN (SELECT DISTINCT Nosologico, format([Data di effettiva
Somministrazione],'dd/mm/yyyy') AS Data, format([Data di effettiva
Somministrazione],'hh:mm') AS ORA FROM Somministrato WHERE Atc = 'j01ma12') AS TEMP2
ON (TEMP1.Data = TEMP2.Data) AND (TEMP1.Nosologico = TEMP2.Nosologico) WHERE
TEMP2.Nosologico <> null) AS [%$##@_Alias]
WHERE INTERVALLO = '0' OR INTERVALLO = '1' OR INTERVALLO = '2';
```

Query 3: Regola 2 (Analisi storico)

```
SELECT *
FROM (SELECT TEMP1.* FROM (SELECT DISTINCT Nosologico, format([Data di effettiva
Somministrazione],'dd/mm/yyyy') AS Data FROM Somministrato WHERE Atc = 'B01AB05') AS
TEMP1 LEFT JOIN (SELECT DISTINCT Nosologico, format([Data di effettiva
Somministrazione],'dd/mm/yyyy') AS Data FROM Somministrato WHERE Atc = 'M01AB15') AS
TEMP2 ON (TEMP1.Nosologico = TEMP2.Nosologico) AND (TEMP1.Data = TEMP2.Data) WHERE
TEMP2.Nosologico <> null) AS TEMP3 LEFT JOIN (SELECT Nosologico,
format(DATA_RICHIESTA,'dd/mm/yyyy') AS Data FROM Esame_INR) AS TEMP4 ON (TEMP3.Data
<= TEMP4.Data) AND (TEMP3.Nosologico = TEMP4.Nosologico)
WHERE TEMP4.Nosologico <> null;
```

Query 4: Regola 3 (Analisi storico)

```
SELECT TEMP3.NOSOLOGICO
FROM (SELECT TEMP1.Nosologico FROM (SELECT Nosologico FROM SDO WHERE Left([Diagnosi
Princ],3)='410' OR left([Diagnosi Sec1],3)='410' OR Left([Diagnosi Sec2],3)='410' OR
Left([Diagnosi Sec3],3)='410' OR Left([Diagnosi Sec4],3)='410') AS TEMP1 LEFT JOIN (SELECT
DISTINCT Somministrato.Nosologico FROM Somministrato WHERE Atc = 'B01AC06') AS TEMP2
ON TEMP1.Nosologico = TEMP2.Nosologico WHERE TEMP2.Nosologico <> NULL) AS TEMP3 LEFT
JOIN (SELECT DISTINCT Somministrato.Nosologico FROM SOMMINISTRATO WHERE (Atc =
'B01AC04' OR Atc = 'B01AC22' OR Atc = 'B01AC24')) AS TEMP4 ON TEMP3.Nosologico =
TEMP4.Nosologico
WHERE TEMP4.Nosologico <> 'Null';
```

Query 5: Regola 4 (Analisi storico)

```
SELECT TEMP4.Nosologico
```

```

FROM (SELECT temp1.Nosologico FROM (SELECT DISTINCT Nosologico FROM Somministrato
WHERE LEFT(Atc,3)='N05' Or LEFT(Atc,3)='N06') AS temp1 LEFT JOIN (SELECT DISTINCT
Nosologico FROM Esami_nuovo WHERE [CODICE ANALISI] = '3020a' OR [CODICE ANALISI] = '3030'
OR [CODICE ANALISI] = '3030a' OR [CODICE ANALISI] = '8955' OR [CODICE ANALISI] = '0010' OR
[CODICE ANALISI] = '0058' OR [CODICE ANALISI] = '8990' OR [CODICE ANALISI] = '0350' OR
[CODICE ANALISI] = '0420' OR [CODICE ANALISI] = '0360' OR [CODICE ANALISI] = '8980' OR
[CODICE ANALISI] = '0610' OR [CODICE ANALISI] = '0620') AS temp2 ON temp1.Nosologico =
temp2.Nosologico WHERE temp2.Nosologico <> null) AS TEMP4 LEFT JOIN (SELECT Nosologico
FROM SDO WHERE [Cod Int Princ] = '8952' OR [Cod Int 1] = '8952' OR [Cod Int 2] = '8952' OR [Cod
Int 3] = '8952' OR [Cod Int 4] = '8952' OR [Cod Int 5] = '8952') AS TEMP5 ON TEMP4.Nosologico
= TEMP5.Nosologico
WHERE TEMP5.Nosologico <> Null;

```

Query 6: Regola 5 (Analisi storico)

```

SELECT DISTINCT Nosologico, Dose
FROM (SELECT Somministrato.Nosologico, FORMAT([Data di effettiva
Somministrazione],'dd/mm/yyyy') AS Data, Atc, COUNT(*) AS DOSE FROM Somministrato
WHERE Età >= 65 AND Atc = 'M01AE01' GROUP BY Nosologico, FORMAT([Data di effettiva
Somministrazione],'DD/MM/YYYY'), Atc) AS [%$##@_Alias]
where DOSE > 2;

```

Query 7: Regola 6 (Analisi storico)

```

SELECT DISTINCT TEMP53.Nosologico
FROM (SELECT * FROM (SELECT
(Nz(Dose,0)+Nz(Dose1,0)+Nz(Dose2,0)+Nz(Dose3,0)+Nz(Dose4,0)+Nz(Dose5,0)+Nz(Dose6,0)+Nz
(Dose7,0)+Nz(Dose8,0)+Nz(Dose9,0)+Nz(Dose10,0)+Nz(Dose11,0)+Nz(Dose12,0)+Nz(Dose13,0)
+Nz(Dose14,0)+Nz(Dose15,0)+Nz(Dose16,0)+Nz(Dose17,0)+Nz(Dose18,0)+Nz(Dose19,0)+Nz(Do
se20,0)+Nz(Dose21,0)+Nz(Dose22,0)+Nz(Dose23,0)+Nz(Dose24,0)+Nz(Dose25,0)) AS DosePara,
* FROM (SELECT TEMP51.*, TEMP52.Dose AS Dose25 FROM (SELECT TEMP49.*, TEMP50.Dose
AS Dose24 FROM (SELECT TEMP47.*, TEMP48.Dose AS Dose23 FROM (SELECT TEMP45.*,
TEMP46.Dose AS Dose22 FROM (SELECT TEMP43.*, TEMP44.Dose AS Dose21 FROM (SELECT
TEMP41.*, TEMP42.Dose AS Dose20 FROM (SELECT TEMP39.*, TEMP40.Dose AS Dose19 FROM
(SELECT TEMP37.*, TEMP38.Dose as Dose18 FROM (SELECT TEMP35.*, TEMP36.Dose as Dose17
FROM (SELECT TEMP33.*, TEMP34.Dose as Dose16 FROM (SELECT TEMP31.*, TEMP32.Dose as
Dose15 FROM (SELECT TEMP29.*, TEMP30.Dose as Dose14 FROM (SELECT TEMP27.*,
TEMP28.Dose as Dose13 FROM (SELECT TEMP25.*, TEMP26.Dose as Dose12 FROM (SELECT
TEMP23.*, TEMP24.Dose as Dose11 FROM (SELECT TEMP21.*, TEMP22.Dose as Dose10 FROM
(SELECT TEMP19.*, TEMP20.Dose as Dose9 FROM (SELECT TEMP17.*, TEMP18.Dose as Dose8
FROM (SELECT TEMP15.*, TEMP16.Dose as Dose7 FROM (SELECT TEMP13.*, TEMP14.Dose as
Dose6 FROM (SELECT TEMP11.*, TEMP12.Dose as Dose5 FROM (SELECT TEMP9.*, TEMP10.Dose
as Dose4 FROM (SELECT TEMP7.*, TEMP8.Dose as Dose3 FROM (SELECT TEMP5.*, TEMP6.Dose
as Dose2 FROM (SELECT TEMP3.*, TEMP4.Dose as Dose1 FROM (SELECT TEMP1.*, TEMP2.Dose

```

```

as Dose FROM (SELECT DISTINCT Nosologico, FORMAT([Data di effettiva
Somministrazione],'dd/mm/yyyy') as Data FROM Somministrato WHERE Atc = 'N02BE01' OR
ATC = 'N02AA55' OR ATC = 'N02AA59') as TEMP1 LEFT JOIN (SELECT Nosologico, FORMAT([Data
di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy') AS Data, count(*) AS dose FROM Somministrato
WHERE Età > 18 AND ATC = 'N02BE01' AND [Unità Misura Farmaco] = 'VIAL' GROUP BY
Nosologico, FORMAT([Data di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy')) AS TEMP2 ON
TEMP1.Nosologico = TEMP2.Nosologico and TEMP1.data = TEMP2.data) AS TEMP3 LEFT JOIN
(SELECT Nosologico, FORMAT([Data di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy') AS Data,
count(*) AS dose FROM Somministrato WHERE Età > 18 AND ATC = 'N02BE01' AND [Unità Misura
Farmaco] = 'U' GROUP BY Nosologico, FORMAT([Data di effettiva
Somministrazione],'dd/mm/yyyy')) as TEMP4 ON TEMP3.Nosologico = TEMP4.Nosologico AND
TEMP3.Data = TEMP4.Data) AS TEMP5 LEFT JOIN (SELECT Nosologico, FORMAT([Data di effettiva
Somministrazione],'dd/mm/yyyy') AS Data, SUM([Quantità Erogata]) AS dose FROM
Somministrato WHERE Età > 18 AND ATC = 'N02BE01' AND [Unità Misura Farmaco] = 'SUP' AND
[Quantità Erogata] <> 0 GROUP BY Nosologico, FORMAT([Data di effettiva
Somministrazione],'dd/mm/yyyy')) as TEMP6 ON TEMP5.Nosologico = TEMP6.Nosologico AND
TEMP5.Data = TEMP6.Data) AS TEMP7 LEFT JOIN (SELECT Nosologico, FORMAT([Data di effettiva
Somministrazione],'dd/mm/yyyy') AS Data, COUNT(*) AS dose FROM Somministrato WHERE Età
> 18 AND ATC = 'N02BE01' AND [Unità Misura Farmaco] = 'SUP' AND [Quantità Erogata] = 0
GROUP BY Nosologico, FORMAT([Data di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy')) as TEMP8
ON TEMP7.Nosologico = TEMP8.Nosologico AND TEMP7.Data = TEMP8.Data) AS TEMP9 LEFT
JOIN (SELECT Nosologico, FORMAT([Data di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy') AS Data,
SUM([Quantità Erogata]) AS dose FROM Somministrato WHERE Età > 18 AND ATC = 'N02BE01'
AND [Unità Misura Farmaco] = 'SAC' AND [Quantità Erogata] <> 0 GROUP BY Nosologico,
FORMAT([Data di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy')) as TEMP10 ON TEMP9.Nosologico
= TEMP10.Nosologico AND TEMP9.Data = TEMP10.Data) AS TEMP11 LEFT JOIN (SELECT
Nosologico, FORMAT([Data di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy') AS Data, COUNT(*) AS
dose FROM Somministrato WHERE Età > 18 AND ATC = 'N02BE01' AND [Unità Misura Farmaco]
= 'SAC' AND [Quantità Erogata] = 0 GROUP BY Nosologico, FORMAT([Data di effettiva
Somministrazione],'dd/mm/yyyy')) as TEMP12 ON TEMP11.Nosologico = TEMP12.Nosologico
AND TEMP11.Data = TEMP12.Data) AS TEMP13 LEFT JOIN (SELECT Nosologico, FORMAT([Data di
effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy') AS Data, SUM([Quantità Erogata]) AS dose FROM
Somministrato WHERE Età > 18 AND ATC = 'N02BE01' AND [Unità Misura Farmaco] = 'PI' AND
[Quantità Erogata] <> 0 GROUP BY Nosologico, FORMAT([Data di effettiva
Somministrazione],'dd/mm/yyyy')) as TEMP14 ON TEMP13.Nosologico = TEMP14.Nosologico
AND TEMP13.Data = TEMP14.Data) AS TEMP15 LEFT JOIN (SELECT Nosologico, FORMAT([Data di
effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy') AS Data, COUNT(*) AS dose FROM Somministrato
WHERE Età > 18 AND ATC = 'N02BE01' AND [Unità Misura Farmaco] = 'PI' AND [Quantità Erogata]
= 0 GROUP BY Nosologico, FORMAT([Data di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy')) AS
TEMP16 ON TEMP15.Nosologico = TEMP16.Nosologico AND TEMP15.Data = TEMP16.Data) AS
TEMP17 LEFT JOIN (SELECT Nosologico, FORMAT([Data di effettiva
Somministrazione],'dd/mm/yyyy') AS Data, (SUM([Quantità Erogata])*120)/5/1000 AS dose
FROM Somministrato WHERE Età > 18 AND ATC = 'N02BE01' AND [Unità Misura Farmaco] = 'ML'
AND [Quantità Erogata] <> 0 AND [Quantità Erogata] <> 1 GROUP BY Nosologico, FORMAT([Data

```

di effettiva Somministrazione],[dd/mm/yyyy')) AS TEMP18 ON TEMP17.Nosologico = TEMP18.Nosologico AND TEMP17.Data = TEMP18.Data) AS TEMP19 LEFT JOIN (SELECT Nosologico, FORMAT([Data di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy') AS Data, COUNT(*) AS dose FROM Somministrato WHERE Età > 18 AND ATC = 'N02BE01' AND ([Unità Misura Farmaco] = 'ML' OR [Unità Misura Farmaco] = 'SC') AND ([Quantità Erogata] = 0 OR [Quantità Erogata] = 1) GROUP BY Nosologico, FORMAT([Data di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy')) AS TEMP20 ON TEMP19.Nosologico = TEMP20.Nosologico AND TEMP19.Data = TEMP20.Data) AS TEMP21 LEFT JOIN (SELECT Nosologico, FORMAT([Data di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy') AS Data, count(*) AS dose FROM Somministrato WHERE Età > 18 AND ATC = 'N02BE01' AND [Unità Misura Farmaco] = 'FLA' GROUP BY Nosologico, FORMAT([Data di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy')) AS TEMP22 ON TEMP21.Nosologico = TEMP22.Nosologico AND TEMP21.Data = TEMP22.Data) AS TEMP23 LEFT JOIN (SELECT Nosologico, FORMAT([Data di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy') AS Data, SUM([Quantità Erogata])/2 AS dose FROM Somministrato WHERE Età > 18 AND ATC = 'N02BE01' AND [Unità Misura Farmaco] = 'CPR' AND [Quantità Erogata] <> 0 GROUP BY Nosologico, FORMAT([Data di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy')) AS TEMP24 ON TEMP23.Nosologico = TEMP24.Nosologico AND TEMP23.Data = TEMP24.Data) AS TEMP25 LEFT JOIN (SELECT Nosologico, FORMAT([Data di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy') AS Data, COUNT(*)/2 AS dose FROM Somministrato WHERE Età > 18 AND ATC = 'N02BE01' AND [Unità Misura Farmaco] = 'CPR' AND [Quantità Erogata] = 0 GROUP BY Nosologico, FORMAT([Data di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy')) AS TEMP26 ON TEMP25.Nosologico = TEMP26.Nosologico AND TEMP25.Data = TEMP26.Data) AS TEMP27 LEFT JOIN (SELECT Nosologico, FORMAT([Data di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy') AS Data, count(*) AS dose FROM Somministrato WHERE Età > 18 AND ATC = 'N02BE01' AND [Unità Misura Farmaco] = 'COS' GROUP BY Nosologico, FORMAT([Data di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy')) AS TEMP28 ON TEMP27.Nosologico = TEMP28.Nosologico AND TEMP27.Data = TEMP28.Data) AS TEMP29 LEFT JOIN (SELECT Nosologico, FORMAT([Data di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy') AS Data, SUM([Quantità Erogata]) AS dose FROM Somministrato WHERE Età > 18 AND ATC = 'N02BE01' AND [Unità Misura Farmaco] = 'CES' GROUP BY Nosologico, FORMAT([Data di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy')) AS TEMP30 ON TEMP29.Nosologico = TEMP30.Nosologico AND TEMP29.Data = TEMP30.Data) AS TEMP31 LEFT JOIN (SELECT Nosologico, FORMAT([Data di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy') AS Data, SUM([Quantità Erogata]) AS dose FROM Somministrato WHERE Età > 18 AND ATC = 'N02BE01' AND [Unità Misura Farmaco] = 'BS' AND [Quantità Erogata] <> 0 GROUP BY Nosologico, FORMAT([Data di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy')) AS TEMP32 ON TEMP31.Nosologico = TEMP32.Nosologico AND TEMP31.Data = TEMP32.Data) AS TEMP33 LEFT JOIN (SELECT Nosologico, FORMAT([Data di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy') AS Data, COUNT(*) AS dose FROM Somministrato WHERE Età > 18 AND ATC = 'N02BE01' AND [Unità Misura Farmaco] = 'BS' AND [Quantità Erogata] = 0 GROUP BY Nosologico, FORMAT([Data di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy')) AS TEMP34 ON TEMP33.Nosologico = TEMP34.Nosologico AND TEMP33.Data = TEMP34.Data) AS TEMP35 LEFT JOIN (SELECT Nosologico, FORMAT([Data di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy') AS Data, SUM([Quantità Erogata])/2 AS dose FROM Somministrato WHERE Età > 18 AND ATC = 'N02BE01' AND [Unità Misura Farmaco] = '07' GROUP BY Nosologico, FORMAT([Data di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy')) AS TEMP36 ON

```

TEMP35.Nosologico = TEMP36.Nosologico AND TEMP35.Data = TEMP36.Data) AS TEMP37 LEFT
JOIN (SELECT Nosologico, FORMAT([Data di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy') AS Data,
count(*) AS dose FROM Somministrato WHERE Età > 18 AND ATC = 'N02BE01' AND [Unità Misura
Farmaco] = '06' GROUP BY Nosologico, FORMAT([Data di effettiva
Somministrazione],'dd/mm/yyyy')) AS TEMP38 ON TEMP37.Nosologico = TEMP38.Nosologico
AND TEMP37.Data = TEMP38.Data) AS TEMP39 LEFT JOIN (SELECT Nosologico, FORMAT([Data di
effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy') AS Data, (SUM([Quantità Erogata]))*0.325 AS dose
FROM Somministrato WHERE Età > 18 AND ATC = 'N02AA55' AND [Quantità Erogata] <> 0 GROUP
BY Nosologico, FORMAT([Data di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy')) AS TEMP40 ON
(TEMP39.Nosologico = TEMP40.Nosologico) AND (TEMP39.Data = TEMP40.Data)) AS TEMP41
LEFT JOIN (SELECT Nosologico, FORMAT([Data di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy') AS
Data, COUNT(*)*0.325 AS dose FROM Somministrato WHERE Età > 18 AND ATC = 'N02AA55' AND
[Quantità Erogata] = 0 GROUP BY Nosologico, FORMAT([Data di effettiva
Somministrazione],'dd/mm/yyyy')) AS TEMP42 ON (TEMP41.Nosologico = TEMP42.Nosologico)
AND (TEMP41.Data = TEMP42.Data)) AS TEMP43 LEFT JOIN (SELECT Nosologico, FORMAT([Data
di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy') AS Data, (SUM([Quantità Erogata]))*0.5 AS dose
FROM Somministrato WHERE Età > 18 AND ATC = 'N02AA59' AND [Unità Misura Farmaco] = '14'
GROUP BY Nosologico, FORMAT([Data di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy')) AS
TEMP44 ON (TEMP43.Nosologico = TEMP44.Nosologico) AND (TEMP43.Data = TEMP44.Data))
AS TEMP45 LEFT JOIN (SELECT Nosologico, FORMAT([Data di effettiva
Somministrazione],'dd/mm/yyyy') AS Data, (SUM([Quantità Erogata]))*0.5 AS dose FROM
Somministrato WHERE Età > 18 AND ATC = 'N02AA59' AND [Unità Misura Farmaco] = 'BS' AND
[Quantità Erogata] <> 0 GROUP BY Nosologico, FORMAT([Data di effettiva
Somministrazione],'dd/mm/yyyy')) AS TEMP46 ON (TEMP45.Nosologico = TEMP46.Nosologico)
AND (TEMP45.Data = TEMP46.Data)) AS TEMP47 LEFT JOIN (SELECT Nosologico, FORMAT([Data
di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy') AS Data, COUNT(*)*0.5 AS dose FROM
Somministrato WHERE Età > 18 AND ATC = 'N02AA59' AND [Unità Misura Farmaco] = 'BS' AND
[Quantità Erogata] = 0 GROUP BY Nosologico, FORMAT([Data di effettiva
Somministrazione],'dd/mm/yyyy')) AS TEMP48 ON (TEMP47.Nosologico = TEMP48.Nosologico)
AND (TEMP47.Data = TEMP48.Data)) AS TEMP49 LEFT JOIN (SELECT Nosologico, FORMAT([Data
di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy') AS Data, COUNT(*)*0.5 AS dose FROM
Somministrato WHERE Età > 18 AND ATC = 'N02AA59' AND [Unità Misura Farmaco] = 'CES'
GROUP BY Nosologico, FORMAT([Data di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy')) AS
TEMP50 ON (TEMP49.Nosologico = TEMP50.Nosologico) AND (TEMP49.Data = TEMP50.Data))
AS TEMP51 LEFT JOIN (SELECT Nosologico, FORMAT([Data di effettiva
Somministrazione],'dd/mm/yyyy') AS Data, COUNT(*)*0.5 AS dose FROM Somministrato WHERE
Età > 18 AND ATC = 'N02AA59' AND [Unità Misura Farmaco] = 'CPR' GROUP BY Nosologico,
FORMAT([Data di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy')) AS TEMP52 ON
(TEMP51.Nosologico = TEMP52.Nosologico) AND (TEMP51.Data = TEMP52.Data)) AS
[%$##@_Alias]) AS [%$##@_Alias] WHERE DosePara > 2) AS TEMP53 LEFT JOIN (SELECT
Nosologico, format([Data di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy') AS Data FROM
Somministrato WHERE ATC = 'B01AA03') AS TEMP54 ON (TEMP53.Data = TEMP54.Data) AND
(TEMP53.Nosologico = TEMP54.Nosologico)
WHERE TEMP54.Nosologico <> null;

```

Query 8: Regola 7 (Analisi storico) – parte 1

```
SELECT DISTINCT *
FROM (SELECT DISTINCT Inq_clinico.Nosologico FROM Inq_clinico WHERE Diabete <> 'Null'
UNION SELECT distinct SDO.Nosologico FROM SDO WHERE LEFT(SDO.[Diagnosi Princ],3) =
'250' OR LEFT(SDO.[Diagnosi Sec1],3) ='250' OR LEFT(SDO.[Diagnosi Sec2],3) ='250' OR
LEFT(SDO.[Diagnosi Sec3],3) ='250' OR LEFT(SDO.[Diagnosi Sec4],3) ='250') AS TEMP1 LEFT JOIN
(SELECT Esame_albumina.Nosologico, Data_esame, FORMAT([Data di effettiva
Somministrazione],'dd/mm/yyyy') AS DataSomm FROM Esame_albumina INNER JOIN
Somministrato ON Somministrato.Nosologico = Esame_albumina.Nosologico WHERE
left(Atc,3)='C09' And FORMAT([Data di effettiva Somministrazione])>Data_esame And
(Esito_esame>=30 And Esito_esame<=300)) AS TEMP2 ON TEMP1.Nosologico =
temp2.Nosologico
WHERE TEMP2.Nosologico <> 'Null';
```

Query 8: Regola 7 (Analisi storico) – parte 2

```
SELECT Somministrato.Nosologico
FROM Somministrato, (SELECT TEMP3.* FROM (SELECT Nosologico, Data_esame FROM
esame_albumina WHERE Esito_esame > 300) AS TEMP3 LEFT JOIN (SELECT temp2.nosologico
FROM (SELECT DISTINCT * FROM (SELECT Nosologico FROM INQ_CLINICO WHERE DIABETE <>
'nULL' UNION SELECT NOSOLOGICO FROM SDO WHERE left([Diagnosi Princ],3) = '250' OR
left([Diagnosi Sec1],3) = '250' OR left([Diagnosi Sec2],3) = '250' OR left([Diagnosi Sec3],3) = '250'
OR left([Diagnosi Sec4],3) = '250') AS [%$##@_Alias]) AS temp1 LEFT JOIN (SELECT
SDO.Nosologico FROM SDO WHERE [Diagnosi Princ]<>'40311' And [Diagnosi Princ]<>'40391' And
[Diagnosi Princ]<>'40402' And [Diagnosi Princ]<>'40403' And LEFT([Diagnosi Princ],4)<>'4041'
And LEFT([Diagnosi Princ],4)<>'4049' And LEFT([Diagnosi Princ],3)<>'584' And LEFT([Diagnosi
Princ],3)<>'585' And LEFT([Diagnosi Princ],3)<>'586' And [Diagnosi Princ]<>'6393' And [Diagnosi
Sec1]<>'40311' And [Diagnosi Sec1]<>'40391' And [Diagnosi Sec1]<>'40402' And [Diagnosi
Sec1]<>'40403' And LEFT([Diagnosi Sec1],4)<>'4041' And LEFT([Diagnosi Sec1],4)<>'4049' And
LEFT([Diagnosi Sec1],3)<>'584' And LEFT([Diagnosi Sec1],3)<>'585' And LEFT([Diagnosi
Sec1],3)<>'586' And [Diagnosi Sec1]<>'6393' And [Diagnosi Sec2]<>'40311' And [Diagnosi
Sec2]<>'40391' And [Diagnosi Sec2]<>'40402' And [Diagnosi Sec2]<>'40403' And LEFT([Diagnosi
Sec2],4)<>'4041' And LEFT([Diagnosi Sec2],4)<>'4049' And LEFT([Diagnosi Sec2],3)<>'584' And
LEFT([Diagnosi Sec2],3)<>'585' And LEFT([Diagnosi Sec2],3)<>'586' And [Diagnosi Sec2]<>'6393'
And [Diagnosi Sec3]<>'40311' And [Diagnosi Sec3]<>'40391' And [Diagnosi Sec3]<>'40402' And
[Diagnosi Sec3]<>'40403' And LEFT([Diagnosi Sec3],4)<>'4041' And LEFT([Diagnosi
Sec3],4)<>'4049' And LEFT([Diagnosi Sec3],3)<>'584' And LEFT([Diagnosi Sec3],3)<>'585' And
LEFT([Diagnosi Sec3],3)<>'586' And [Diagnosi Sec3]<>'6393' And [Diagnosi Sec4]<>'40311' And
[Diagnosi Sec4]<>'40391' And [Diagnosi Sec4]<>'40402' And [Diagnosi Sec4]<>'40403' And
LEFT([Diagnosi Sec4],4)<>'4041' And LEFT([Diagnosi Sec4],4)<>'4049' And LEFT([Diagnosi
Sec4],3)<>'584' And LEFT([Diagnosi Sec4],3)<>'585' And LEFT([Diagnosi Sec4],3)<>'586' And
[Diagnosi Sec4]<>'6393') AS temp2 ON temp1.nosologico = temp2.nosologico WHERE
```

```
temp2.nosologico <> null) AS TEMP4 ON TEMP3.NOSOLOGICO = TEMP4.nOSOLOGICO WHERE
TEMP4.NOSOLOGICO <> NULL) AS TEMP5
WHERE temp5.nosologico=Somministrato.Nosologico And LEFT(Atc,3)='C09' And format([Data di
effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy')>format(Data_esame,'dd/mm/yyyy');
```

Query 9: Regola 8 (Analisi storico) – parte 1

```
SELECT distinct temp1.nosologico
FROM (SELECT Nosologico, FORMAT([Data di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy') AS
DataSomministrazione, ( SUM([Quantità Erogata]))*2 AS Dose, count(*) AS n_volte FROM
Somministrato WHERE Atc = 'A10BB12' GROUP BY Nosologico, FORMAT([Data di effettiva
Somministrazione],'dd/mm/yyyy')) AS TEMP1 LEFT JOIN (SELECT Nosologico, Data_esame FROM
GFR WHERE GFR >= 30 AND GFR < 50) AS TEMP2 ON TEMP1.Nosologico = TEMP2.Nosologico
WHERE FORMAT(DataSomministrazione,'dd/mm/yyyy')>Data_esame And Dose>=2;
```

Query 9: Regola 8 (Analisi storico) – parte 2

```
SELECT distinct temp1.nosologico
FROM (SELECT Nosologico, FORMAT([Data di effettiva Somministrazione],'dd/mm/yyyy') AS
DataSomministrazione, ( SUM([Quantità Erogata]))*2 AS Dose, count(*) AS n_volte FROM
Somministrato WHERE Atc = 'A10BB12' GROUP BY Nosologico, FORMAT([Data di effettiva
Somministrazione],'dd/mm/yyyy')) AS TEMP1 LEFT JOIN (SELECT Nosologico, Data_esame FROM
GFR WHERE < 30) AS TEMP2 ON TEMP1.Nosologico = TEMP2.Nosologico
WHERE FORMAT(DataSomministrazione,'dd/mm/yyyy')>Data_esame;
```

Query 10: Regola 9 (Analisi storico)

```
SELECT TEMP1.Nosologico
FROM (SELECT DISTINCT Somministrato.Nosologico FROM Somministrato WHERE
LEFT(Atc,3)='N02' Or LEFT(Atc,5)='R05DA' Or LEFT(Atc,5)='N01AH') AS TEMP1 LEFT JOIN (SELECT
DISTINCT Somministrato.Nosologico FROM Somministrato WHERE LEFT(Atc,4)='A03F' Or
Atc='A06AA01' Or LEFT(Atc,5)='A06AB' Or LEFT(Atc,5)='A06AD' Or LEFT(Atc,5)='A06AG' Or
LEFT(Atc,5)='A06AX') AS TEMP2 ON TEMP1.Nosologico = TEMP2.Nosologico
WHERE TEMP2.Nosologico <> null;
```

Query 11: Regola 10 (Analisi storico)

```
SELECT *
FROM (SELECT DISTINCT Somministrato.Nosologico, format(Somministrato.[Data di effettiva
Somministrazione],'dd/mm/yyyy') AS Data_somm FROM Somministrato WHERE Atc = 'J01XA01')
AS TEMP1 LEFT JOIN (SELECT DISTINCT Nosologico, format(DATA,'dd/mm/yyyy') AS Data_esame
FROM Esami_nuovo WHERE [CODICE ANALISI] = '1590') AS TEMP2 ON (TEMP1.Data_somm <=
TEMP2.Data_esame) AND (TEMP1.Nosologico = TEMP2.Nosologico);
```


Query 12: Regola 11 (Analisi storico)

```
SELECT DISTINCT TEMP1.Nosologico
FROM (SELECT Nosologico
FROM SDO
WHERE [Diagnosi Princ] = '42731' OR [Diagnosi Sec1] = '42731' OR [Diagnosi Sec2] = '42731' OR
[Diagnosi Sec3] = '42731' OR [Diagnosi Sec4] = '42731' OR [Diagnosi Sec5] = '42731') AS TEMP1
LEFT JOIN (SELECT DISTINCT Nosologico
FROM Esami_nuovo
WHERE [CODICE ANALISI] = '1380') AS TEMP2 ON TEMP1.Nosologico = TEMP2.Nosologico
WHERE TEMP2.Nosologico <> Null;
```

Query 13: Regola 12 (Analisi storico) – parte 1

```
SELECT DISTINCT TEMP3.Nosologico
FROM (SELECT Nosologico, FORMAT([Data esecuzione Azione], 'dd/mm/yyyy') AS
Data_esecAzione FROM Parametri GROUP BY Nosologico, FORMAT([Data esecuzione
Azione], 'dd/mm/yyyy') HAVING COUNT(*) >= 3) AS TEMP3 LEFT JOIN (SELECT
TEMP1.Nosologico, TEMP1.Data_sommBB FROM (SELECT DISTINCT Nosologico, FORMAT([Data
di effettiva Somministrazione], 'dd/mm/yyyy') AS Data_sommBB FROM Somministrato WHERE
LEFT(Atc,4)='C07A') AS TEMP1 LEFT JOIN (SELECT DISTINCT Nosologico, FORMAT([Data di
effettiva Somministrazione], 'dd/mm/yyyy') AS Data_sommNSAID FROM Somministrato WHERE
LEFT(Atc,5)='M04AC' Or LEFT(Atc,5)='M02AA' Or LEFT(Atc,5)='M01AE' Or LEFT(Atc,5)='M01AB')
AS TEMP2 ON (TEMP1.Data_sommBB = TEMP2.Data_sommNSAID) AND (TEMP1.Nosologico =
temp2.Nosologico) WHERE TEMP2.Nosologico <> null) AS TEMP4 ON (TEMP3.Data_esecAzione
= TEMP4.Data_sommBB) AND (TEMP3.Nosologico = TEMP4.Nosologico)
WHERE TEMP4.Nosologico <> null;
```

Query 13: Regola 12 (Analisi storico) – parte 2

```
SELECT DISTINCT TEMP3.Nosologico
FROM (SELECT DISTINCT Nosologico, FORMAT([Data esecuzione Azione], 'dd/mm/yyyy') AS
Data_esecAzione FROM Parametri WHERE VAL([Valore] & "'") >= 150 AND [Descr parametro] =
'Sistolica (mmHg)') AS TEMP3 LEFT JOIN (SELECT TEMP1.Nosologico, TEMP1.Data_sommBB
FROM (SELECT DISTINCT Nosologico, FORMAT([Data di effettiva
Somministrazione], 'dd/mm/yyyy') AS Data_sommBB FROM Somministrato WHERE
LEFT(Atc,4)='C07A') AS TEMP1 LEFT JOIN (SELECT DISTINCT Nosologico, FORMAT([Data di
effettiva Somministrazione], 'dd/mm/yyyy') AS Data_sommNSAID FROM Somministrato WHERE
LEFT(Atc,5)='M04AC' Or LEFT(Atc,5)='M02AA' Or LEFT(Atc,5)='M01AE' Or LEFT(Atc,5)='M01AB')
AS TEMP2 ON (TEMP1.Nosologico = temp2.Nosologico) AND (TEMP1.Data_sommBB =
TEMP2.Data_sommNSAID) WHERE TEMP2.Nosologico <> null) AS TEMP4 ON TEMP3.Nosologico
= TEMP4.Nosologico
WHERE TEMP4.Nosologico <> null;
```

QUERY PADUA SCORE

Criteria 1

```
SELECT [SDO].Nosologico
FROM SDO

WHERE LEFT([Diagnosi Princ],3)='V10' Or (Val(LEFT([Diagnosi Princ],2))>=14 And
Val(LEFT([Diagnosi Princ],2))<=23) Or LEFT([Diagnosi Sec1] & "",3)='V10' Or (Val(LEFT([Diagnosi
Sec1] & "",2))>=14 And Val(LEFT([Diagnosi Sec1] & "",2))<=23) Or LEFT([Diagnosi Sec2] &
"",3)='V10' Or (Val(LEFT([Diagnosi Sec2] & "",2))>=14 And Val(LEFT([Diagnosi Sec2] & "",2))<=23)
Or LEFT([Diagnosi Sec3] & "",3)='V10' Or (Val(LEFT([Diagnosi Sec3] & "",2))>=14 And
Val(LEFT([Diagnosi Sec3] & "",2))<=23) Or LEFT([Diagnosi Sec4] & "",3)='V10' Or
(Val(LEFT([Diagnosi Sec4] & "",2))>=14 And Val(LEFT([Diagnosi Sec4] & "",2))<=23);
```

6.2.1 Criteria 2

```
SELECT [SDO].Nosologico
FROM SDO
WHERE [Diagnosi Princ] ='V1251' OR [Diagnosi Sec1] ='V1251' OR [Diagnosi Sec2] ='V1251' OR
[Diagnosi Sec3] ='V1251' OR [Diagnosi Sec4] ='V1251' OR [Diagnosi Sec5] ='V1251';
```

Criteria 3

```
SELECT DISTINCT *
FROM (SELECT SDO.Nosologico
FROM SDO
WHERE [Diagnosi Princ] = 'V4984' OR [Diagnosi Sec1] = 'V4984' OR [Diagnosi Sec2] = 'V4984' OR
[Diagnosi Sec3] = 'V4984' OR [Diagnosi Sec4] = 'V4984'
UNION
SELECT distinct Scale.Nosologico
FROM Scale
WHERE [Peso Risposta] <= 2) AS [%$##@_Alias];
```

Criteria 4

```
SELECT DISTINCT Nosologico
FROM Inq_clinico
WHERE [Codice Diagnosi Icd9] = 'EMBOLIA VENOSA E TROMBOSI DEI VASI PROFONDI DELLE
PARTI PROSSIMALI DEGLI ARTI INFERIORI';
```

Criteria 5

```
SELECT DISTINCT *
FROM (SELECT Inq_clinico.Nosologico
FROM Inq_clinico
WHERE [Precedenti interventi chirurgici] <> 'NULL'
UNION
```

```

SELECT SDO.Nosologico
FROM SDO
WHERE
LEFT([Diagnosi Princ] & "",3) = 'V45' OR
LEFT([Diagnosi Sec1] & "",3) = 'V45' OR
LEFT([Diagnosi Sec2] & "",3) = 'V45' OR
LEFT([Diagnosi Sec3] & "",3) = 'V45' OR
LEFT([Diagnosi Sec4] & "",3) = 'V45') AS [%$##@_Alias];

```

Criterio 6

```

SELECT DISTINCT Nosologico
FROM SDO
WHERE eta >= 70;

```

Criterio 7

```

SELECT [SDO].Nosologico
FROM SDO
WHERE LEFT([Diagnosi Princ] & "",3)='428' Or LEFT([Diagnosi Princ] & "",4)='5188' Or
LEFT([Diagnosi Sec1] & "",3)='428' Or LEFT([Diagnosi Sec1] & "",4)='5188' Or LEFT([Diagnosi Sec2]
& "",3)='428' Or LEFT([Diagnosi Sec2] & "",4)='5188' Or LEFT([Diagnosi Sec3] & "",3)='428' Or
LEFT([Diagnosi Sec3] & "",4)='5188' Or LEFT([Diagnosi Sec4] & "",3)='428' Or LEFT([Diagnosi Sec4]
& "",4)='5188';

```

Criterio 8

```

SELECT DISTINCT [SDO].Nosologico
FROM SDO
WHERE LEFT([Diagnosi Princ] & "",3)='436' Or (Val(LEFT([Diagnosi Princ] & "",3))>=410 And
Val(LEFT([Diagnosi Princ] & "",3))<=414) Or LEFT([Diagnosi Sec1] & "",3)='436' Or
(Val(LEFT([Diagnosi Sec1] & "",3))>=410 And Val(LEFT([Diagnosi Sec1] & "",3))<=414) Or
LEFT([Diagnosi Sec2] & "",3)='436' Or (Val(LEFT([Diagnosi Sec2] & "",3))>=410 And
Val(LEFT([Diagnosi Sec2] & "",3))<=414) Or LEFT([Diagnosi Sec3] & "",3)='436' Or
(Val(LEFT([Diagnosi Sec3] & "",3))>=410 And Val(LEFT([Diagnosi Sec3] & "",3))<=414) Or
LEFT([Diagnosi Sec4] & "",3)='436' Or (Val(LEFT([Diagnosi Sec4] & "",3))>=410 And
Val(LEFT([Diagnosi Sec4] & "",3))<=414);

```

Criterio 9

```

SELECT DISTINCT [SDO].Nosologico
FROM SDO
WHERE LEFT([Diagnosi Princ],1)='0' Or (Val(LEFT([Diagnosi Princ],3))>=100 And
Val(LEFT([Diagnosi Princ],3))<=139) Or LEFT([Diagnosi Princ],3)='714' Or (Val(LEFT([Diagnosi
Princ],3))>=390 And Val(LEFT([Diagnosi Princ],3))<=395) Or (Val(LEFT([Diagnosi Princ],3))>=397
And Val(LEFT([Diagnosi Princ],3))<=398) Or LEFT([Diagnosi Sec1] & "",1)='0' Or
(Val(LEFT([Diagnosi Sec1] & "",3))>=100 And Val(LEFT([Diagnosi Sec1] & "",3))<=139) Or

```

```

LEFT([Diagnosi Sec1] & "",3)='714' Or (Val(LEFT([Diagnosi Sec1] & "",3))>=390 And
Val(LEFT([Diagnosi Sec1] & "",3))<=395) Or (Val(LEFT([Diagnosi Sec1] & "",3))>=397 And
Val(LEFT([Diagnosi Sec1] & "",3))<=398) Or LEFT([Diagnosi Sec2] & "",1)='0' Or
(Val(LEFT([Diagnosi Sec2] & "",3))>=100 And Val(LEFT([Diagnosi Sec2] & "",3))<=139) Or
LEFT([Diagnosi Sec2] & "",3)='714' Or (Val(LEFT([Diagnosi Sec2] & "",3))>=390 And
Val(LEFT([Diagnosi Sec2] & "",3))<=395) Or (Val(LEFT([Diagnosi Sec2] & "",3))>=397 And
Val(LEFT([Diagnosi Sec2] & "",3))<=398) Or LEFT([Diagnosi Sec3] & "",1)='0' Or
(Val(LEFT([Diagnosi Sec3] & "",3))>=100 And Val(LEFT([Diagnosi Sec3] & "",3))<=139) Or
LEFT([Diagnosi Sec3] & "",3)='714' Or (Val(LEFT([Diagnosi Sec3] & "",3))>=390 And
Val(LEFT([Diagnosi Sec3] & "",3))<=395) Or (Val(LEFT([Diagnosi Sec3] & "",3))>=397 And
Val(LEFT([Diagnosi Sec3] & "",3))<=398) Or LEFT([Diagnosi Sec4] & "",1)='0' Or
(Val(LEFT([Diagnosi Sec4] & "",3))>=100 And Val(LEFT([Diagnosi Sec4] & "",3))<=139) Or
LEFT([Diagnosi Sec4] & "",3)='714' Or (Val(LEFT([Diagnosi Sec4] & "",3))>=390 And
Val(LEFT([Diagnosi Sec4] & "",3))<=395) Or (Val(LEFT([Diagnosi Sec4] & "",3))>=397 And
Val(LEFT([Diagnosi Sec4] & "",3))<=398);

```

Criterion 10

```

SELECT BMI.Nosologico
FROM BMI
WHERE BMI >= 30;

```

Criterion 11

```

SELECT DISTINCT Somministrato.NosologicO
FROM Somministrato
WHERE Atc_1 = 'G';

```

Appendice C

In questa sessione sono riportati i testi originali delle regole cliniche analizzate nel presente lavoro di tesi.

Regola 1

Amiodarone and levofloxacin: drug-drug interaction

Script Description

Aim

To prevent alert fatigue by utilizing dosage information from the EHR

Context

Every organization using SFINX

Method

The aim is to avoid concomitant administration of Amiodarone and Levofloxacin. No reminder is given if the time between the two administrations is higher than 3 hours.

Decision Support Messages for Professionals

- The concomitant usage of amiodarone (@1) and levofloxacin (@2) could lead to heart failure. Consider to postpone the administration of one among the two, in order to have at least 3 hours between them.

Regola 2

Enoxaparin and ketorolac: drug-drug interaction

Script Description

Aim

To prevent alert fatigue by utilizing dosage information from the EHR

Context

Every organization using SFINX

Method

The aim is to make the clinicians aware about the bleeding risk associated with the use of both enoxaparin and ketorolac. In order to avoid this drawback, it is recommended to test the INR regularly.

Decision Support Messages for Professionals

- The administration of both enoxaparin and ketorolac could lead to bleeding. Please check the INR regularly.

Regola 3

Clopidogrel, prasugrel or ticagrelor and aspirin in acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI)

Script Description

Aim

Make sure that aspirin and clopidogrel, ticagrelor or prasugrel are given to a patient with acute myocardial infarction

Context

Mainly secondary care

Method

If a patient with acute myocardial infarction is not using both aspirin and clopidogrel, ticagrelor or prasugrel at 2 hours of diagnosis, a reminder on checking whether the patient has received these drugs is shown.

Decision Support Messages for Professionals

Additional information for nurses is shown in square brackets

- Clopidogrel in combination with aspirin is recommended for acute ST-elevation myocardial infarction [Consult a doctor, if the patient doesn't have both @1 and aspirin.]

Evidence and Guidelines**Graded Evidence**

- Addition of clopidogrel to aspirin with other standard treatments reduces mortality and major vascular events in patients with acute STEMI. After acute myocardial infarction it has been shown that clopidogrel together with aspirin produced a 9% proportional reduction in death, reinfarction or stroke compared to placebo. No significant excess risk was noted with clopidogrel, either overall or in patients aged older than 70 years or in those given fibrinolytic therapy.

Journal Articles

- Jabaren M, Desai DM, Arabi A, Kareti G, Chen-Scarabelli C, Rosman HS.. Effect of clopidogrel plus aspirin on ST segments in patients with ST-elevation acute myocardial infarction.. Am J Cardiol. 2006 Dec 1;98(11):1435-8.
- Jabaren M, Desai DM, Arabi A, Kareti G, Chen-Scarabelli C, Rosman HS. Effect of clopidogrel plus aspirin on ST segments in patients with ST-elevation acute myocardial infarction.. Am. J. Cardiol. 2006;98(11):1435-8

Potential Harms

- ASA allergy may be unnoticed.

Regola 4

Laboratory tests before antipsychotic treatment

Script Description**Aim**

The purpose of the script is to ensure, that necessary laboratory evaluations are performed before starting an antipsychotic drug.

Context

Benefit may be optimal in primary care, but usable anywhere antipsychotics are started.

Method

The script is launched when the patient is put on antipsychotic medication. The DS checks whether the following laboratory tests have been performed during the last three months: Blood count + thrombocytes, glucose, cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, sodium, potassium, ECG.

Decision Support Messages for Professionals

- Recent results of the following laboratory tests are not available in the patient records: @1. It is recommended that these tests be carried out before starting antipsychotics.

Evidence and Guidelines

Graded Evidence

- The risk of torsade de pointes and sudden death appears to be significant with thioridazine, but also several other antipsychotics may increase the risk. Although pimozide, sertindole, droperidol, and haloperidol have been documented to cause torsade de pointes and sudden death, the most marked risk is with thioridazine. There is no association with olanzapine, quetiapine, or risperidone. Ziprasidone does prolong the QT interval, but there is no evidence to suggest that this leads to torsade de pointes or sudden death. Only widespread use will prove if ziprasidone is entirely safe.
- Olanzapine may increase the risk of diabetes.

Journal Articles

- Barnett AH, Mackin P, Chaudhry I, Farooqi A, Gadsby R, Heald A, Hill J, Millar H, Peveler R, Rees A, Singh V, Taylor D, Vora J, Jones PB. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia: diabetes, obesity and dyslipidaemia.. J. Psychopharmacol. (Oxford) 2007;21:357-73
- Barnett AH, Mackin P, Chaudhry I et al. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia: diabetes, obesity and dyslipidaemia. J Psychopharmacol. 2007 Jun;21(4):357-73
- Reilly JG, Avis SA, Ferrier IN et al. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. Lancet 2000; 355:1048-1052
- Barnett AH, Mackin P, Chaudhry I, Farooqi A, Gadsby R, Heald A, Hill J, Millar H, Peveler R, Rees A, Singh V, Taylor D, Vora J, Jones PB. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia: diabetes, obesity and dyslipidaemia.. J. Psychopharmacol. (Oxford) 2007;21:357-73
- Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients.. Lancet 2000;355:1048-52
- Barnett AH, Mackin P, Chaudhry I, Farooqi A, Gadsby R, Heald A, Hill J, Millar H, Peveler R, Rees A, Singh V, Taylor D, Vora J, Jones PB. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia: diabetes, obesity and dyslipidaemia.. J. Psychopharmacol. (Oxford) 2007;21:357-73

Regola 5

Ibuprofen dosing in the elderly

Script Description

Aim

Ensure appropriate dosing of ibuprofen in the elderly

Context

Any context where drugs are prescribed.

Method

If in the PRIMA-eDS study a patient aged over 65 years gets a new prescription of ibuprofen, reminder 1 is shown if the daily dose exceeds 1200 mg. Reminder 2 is shown if the duration of ibuprofen treatment exceeds one week, irrespective of daily dose.

Decision Support Messages for Professionals

- Ibuprofen dose @1 mg/day in an elderly patient - decrease the dose. In people aged over 65, a maximum dose of 1200 mg/day and maximum duration of 1 week is recommended by expert consensus.
- Ibuprofen treatment over 1 week in an elderly patient - discontinue? In people aged over 65, a maximum dose of 1200 mg/day and maximum duration of 1 week was recommended by expert consensus.

Regola 6

Warfarin and paracetamol: drug-drug interaction

Script Description

Aim

To prevent alert fatigue by utilizing dosage information from the EHR

Context

Every organization using SFINX

Method

SFINX system is not able to check daily doses, although evidence shows that lower doses of paracetamol seem to be safe with warfarin treatment. This script replaces general reminder of SFINX about interaction of paracetamol and warfarin if daily doses are mediated to real-time acting EBMeDS. Either one must be a new drug (with the exception of PrimaEDS). No reminder is given if paracetamol is equal or less than 2 g daily. Reminder 1 is given for higher doses.

Decision Support Messages for Professionals

- Warfarin and high daily dose of paracetamol (@1). Paracetamol over 2 g long-term daily increases the risk of bleeding. Monitor INR frequently and consider decrease the daily dose of paracetamol. Paracetamol is still safer than NSAIDs.

Evidence and Guidelines

Journal Articles

- Parra D, Beckey NP, Stevens GR. The effect of acetaminophen on the international normalized ratio in patients stabilized on warfarin therapy.. *Pharmacotherapy* 2007;27(5):675-83
- Zhang Q, Bal-dit-Sollier C, Drouet L, Simoneau G, Alvarez JC, Pruvot S, Aubourg R, Berge N, Bergmann JF, Mouly S, Mahé I. Interaction between acetaminophen and warfarin in adults receiving long-term oral anticoagulants: a randomized controlled trial.. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2011;67(3):309-14
- Launiainen T, Sajantila A, Rasanen I, Vuori E, Ojanperä I. Adverse interaction of warfarin and paracetamol: evidence from a post-mortem study.. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2010;66(1):97-103

Other Evidence and Conventions

- *SFINX* (Swedish, Finnish, *I*nteraction *X*-referencing) database

Regola 7

ACE inhibitor or sartan for diabetic patients with albuminuria

Script Description

Aim

To prevent renal insufficiency in diabetics

Context

Settings where diabetics are treated

Method

This script is launched when albuminuria is detected. First, the script checks diagnosis for diabetes. If the patient has diabetes, the script checks, whether medication list contains either ACE-inhibitor or ATRB. If the medication list does not contain drugs from either group, message 1 is shown for patients with microalbuminuria and message 2 for patients with albuminuria. If the patient has a history of angioedema, reminders are not shown.

Decision Support Messages for Professionals

Additional information for nurses is shown in square brackets

- This patient has diabetes and microalbuminuria. Treatment with an ACE inhibitor or a sartan is recommended. [Consult a doctor. Not urgent.]
- This patient has diabetes and albuminuria. Treatment with an ACE inhibitor or a sartan is recommended, unless renal failure is severe enough to contraindicate the treatment. [Consult a doctor. Not urgent.]

Evidence and Guidelines

Graded Evidence

- ACE inhibitors significantly reduce the risk of macroalbuminuria in diabetic patients with microalbuminuria.

Journal Articles

- Ruilope LM, Segura J. Losartan and other angiotensin II antagonists for nephropathy in type 2 diabetes mellitus: a review of the clinical trial evidence.. Clin Ther 2003;25;3044-64
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011.. Diabetes Care 2011;34 Suppl 1;S11-61
- Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review.. BMJ 2004;329;828
- Ruilope LM, Segura J. Losartan and other angiotensin II antagonists for nephropathy in type 2 diabetes mellitus: a review of the clinical trial evidence. Clin Ther. 2003 Dec;25(12):3044-64
- Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. BMJ. 2004 Oct 9;329(7470):828
- Qaseem A, Humphrey LL, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P, for the Clinical Guidelines

Committee of the American College of Physicians.. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians.. Ann Intern Med 2012 Feb 7;156(3):218-31.

- American Diabetes Association (ADA). . Standards of medical care in diabetes. VI. Prevention and management of diabetes complications.. Diabetes Care 2011 Jan;34(Suppl 1):S27-38.
- Ruilope LM, Segura J. Losartan and other angiotensin II antagonists for nephropathy in type 2 diabetes mellitus: a review of the clinical trial evidence.. Clin Ther 2003;25;3044-64
- Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review.. BMJ 2004;329;828
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011.. Diabetes Care 2011;34 Suppl 1;S11-61

Internet Sites

- ADA Standards of medical care in diabetes. VI. Prevention and management of diabetes complications (NGC Summary)

Other Evidence and Conventions

- According to the American Diabetes Association (ADA 2011), in the treatment of the nonpregnant patient with micro- and macroalbuminuria, either ACE inhibitors or ARBs should be used (Level of Evidence A: Clear evidence from well-conducted, generalizable, randomized controlled trials that are adequately powered)

Regola 8

Glimepiride warning in renal insufficiency

Script Description

Aim

To avoid risks with glimepiride in patients with renal insufficiency

Context

Patients on glimepiride treatment in primary and secondary care

Method

The script is launched if the patient is on glimepiride. If the calculated glomerular filtration rate (GFR) is between 30 and 50 ml/min, reminder (1) is shown. If the calculated GFR is less than 30 ml/min, reminder (2) is shown.

Decision Support Messages for Professionals

Additional information for nurses is shown in square brackets

- This patient's calculated glomerular filtration rate (GFR) is between 30-49 ml/min (@1). Consider a lower than usual dose of glimepiride. [Consult a doctor within 2 weeks if daily dose exceeds 2 mg.]
- This patient's calculated glomerular filtration rate (GFR) is less than 30 ml/min (@1). Glimepiride is contraindicated. [Consult a doctor within 1 week about stopping or changing the medication.]

Evidence and Guidelines

Journal Articles

- Rosenkranz B, Profozic V, Metelko Z, Mrzljak V, Lange C, Malerczyk V. Pharmacokinetics and safety of glimepiride at clinically effective doses in diabetic patients with renal impairment. Rosenkranz B, Profozic V, Metelko Z, Mrzljak V, Lange C, Malerczyk V. Pharmacokinetics and safety of glimepiride at clinically effective doses in diabetic patients with renal impairment. Diabetologia 1996 Dec;39(12):1617-24
- Rosenkranz B, Profozic V, Metelko Z, Mrzljak V, Lange C, Malerczyk V. Pharmacokinetics and safety of glimepiride at clinically effective doses in diabetic patients with renal impairment.. Diabetologia 1996;39;1617-24

Other Evidence and Conventions

- The recommendation is based on the review of Rosenkranz et al 1996.

Regola 9

Prevention of constipation when initiating strong opioid

Script Description

Aim

To help the clinician to prevent constipation as a frequently occurring harmful effect of strong opioids.

Context

Primary and specialized care. Target population: patient (with advanced illness) to whom strong opioid is started for long-standing use (mostly palliative)

Method

If an adult patient gets a new prescription of a strong opioid, the script checks whether pharmacological interventions to prevent constipation are in place. If the patient is using opioid antagonists or non-bulk laxatives, the script is satisfied and no reminders are shown. If the patient is using only bulk laxatives, reminder 2 on more effective remedies is shown. If the patient is not using any laxatives or opioid antagonists, reminder 1 is shown.

Decision Support Messages for Professionals

- Consider prevention of constipation when starting strong opioid, prefer osmotic laxatives. Use stimulating laxatives only temporarily and avoid bulk-laxative. Opioid antagonists are effective in inducing laxation with opioid-induced constipation and where conventional laxatives have failed. The patient must not have mechanical bowel obstruction.
- Prefer osmotic laxatives when starting strong opioid. Use stimulating laxatives only temporarily and avoid bulk-laxative. Opioid antagonists (Relistor® or in combination Targiniq/Targin/Targinact®) are effective in inducing laxation with opioid-induced constipation and where conventional laxatives have failed. The patient must not have mechanical bowel obstruction.

Evidence and Guidelines

Graded Evidence

- Subcutaneous methylnaltrexone may be effective in inducing laxation in palliative care

patients with opioid-induced constipation and where conventional laxatives have failed, but the safety of this product is not fully evaluated.

Cochrane Reviews

- Laxatives for the management of constipation in palliative care patients

EBM Guidelines

- Obstipation in the adult
- Palliative treatment of cancer

Journal Articles

- Thomas J, Karver S, Cooney GA, Chamberlain BH, Watt CK, Slatkin NE, Stambler N, Kremer AB, Israel RJ. Methylalntrexone for opioid-induced constipation in advanced illness.. N. Engl. J. Med. 2008;358(22):2332-43
- Clemens KE, Klaschik E. Managing opioid-induced constipation in advanced illness: focus on methylalntrexone bromide.. Ther Clin Risk Manag 2010;6:77-82
- Deibert P, Xander C, Blum HE, Becker G. Methylalntrexone: the evidence for its use in the management of opioid-induced constipation.. Core Evid 2010;4:247-58
- Licup N, Baumrucker SJ. Methylalntrexone: treatment for opioid-induced constipation.. Am J Hosp Palliat Care 2011;28(1):59-61
- Clemens K, Klaschik E.. Managing opioid-induced constipation in advanced illness: focus on methylalntrexone bromide. Ther Clin Risk Manag. 2010;6:77-82.
- Licup N, Baumrucker S.. Methylalntrexone: Treatment for Opioid-Induced Constipation. Am J Hosp Palliat Care.2011;28:59-61.
- Deibert P et al. Methylalntrexone: The Evidence for its Use in the Management of Opioid-Induced Constipation. Core Evid.2010;15:247-58.
- Thomas, J et al. . Methylalntrexone for Opioid-Induced Constipation in Advanced Illness. NEJM 2008;358:2332–2343

Potential Harms

- Laxatives are often sold over the counter, so the patient's medication list may not be complete with regard to them
- Opioids often require a special prescription process due to potential abuse of these substances. If the prescription process is not tightly integrated with the EHR's medication list, information on prescribed opioids may have to be entered manually into the EHR, separately from the prescription process, which could pose a risk to the completeness of the EHR medication list
- These factors could result in this script giving out either unwarranted reminders, or not giving warranted reminders

Regola 10

Systemic vancomycin: trough concentration monitoring

Script Description

Aim

<p>The aim of this script is to prevent increased risk of nephrotoxicity of parenteral vancomycin.</p>

Context

<p>All patients receiving parenteral vancomycin (>4 days) both in specialized care and primary care.</p>

Method

<p>If a patient who is at least 18 yrs is receiving parenteral vancomycin and there are no concentrations monitored during the past 4 days, reminder 1 is given.</p>

Decision Support Messages for Professionals

Additional information for nurses is shown in square brackets

- The patient has parenteral vancomycin medication and there are no monitored concentrations during the past 4 days. Trough concentrations should be monitored regularly to obtain the recommended target trough serum concentration and to prevent overdosing. [Parenteral vancomycin medication - monitor trough concentration?]

Evidence and Guidelines

Journal Articles

- Bosso JA, Nappi J, Rudisill C, Wellein M, Bookstaver PB, Swindler J, Mauldin PD. Relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: a prospective multicenter trial.. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011;55(12):5475-9
- Davis SL, Scheetz MH, Bosso JA, Goff DA, Rybak MJ. Adherence to the 2009 consensus guidelines for vancomycin dosing and monitoring practices: a cross-sectional survey of u.s. Hospitals.. *Pharmacotherapy* 2013;33(12):1256-63
- Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP. Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists.. *Pharmacotherapy* 2009;29(11):1275-9
- van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter.. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013;57(2):734-44
- Avent ML, Vaska VL, Rogers BA, Cheng AC, van Hal SJ, Holmes NE, Howden BP, Paterson DL. Vancomycin therapeutics and monitoring: a contemporary approach.. *Intern Med J* 2013;43(2):110-9

[Regola 11](#)

Checking for hyperthyroidism in recent onset atrial fibrillation

Script Description

Aim

To facilitate recognition of hyperthyroidism as a potential cause of atrial fibrillation.

Context

All settings where atrial fibrillation is diagnosed.

Method

The script is launched if a new diagnosis of atrial fibrillation is given or the diagnosis is less than 3 months old. The decision support checks, whether hyperthyroidism has been excluded with laboratory tests (TSH). The tests have to be at most 3 months older than the diagnosis of AF. If these conditions are not met, the user is reminded to rule out hyperthyroidism by ordering TSH.

Decision Support Messages for Professionals

- The patient was diagnosed with atrial fibrillation. Hyperthyroidism is one of the most common extracardiac risk factors causing atrial fibrillation. In order to exclude hyperthyroidism, consider checking this patient's TSH value.

Evidence and Guidelines

Graded Evidence

- A low serum thyrotropin concentration is associated with at least 5-fold increase in the presence of atrial fibrillation, and a high serum free thyroxine concentration appears to be independently associated with atrial fibrillation.

Regola 12

Drug-drug interaction: NSAID and beta blocker

Script Description

Aim

To prevent alert fatigue by utilizing dosage information from the EHR

Context

Every organization using SFINX

Method

This script replaces general reminder of SFINX about interaction of betablocker and NSAID. If either is a new drug (with the exception of PrimaEDS), reminder 1 is shown. If blood pressure is > 150/90, reminder 2 is shown. Reminders are not shown if the patient uses aspirin.

Decision Support Messages for Professionals

Additional information for nurses is shown in square brackets

- NSAIDs may prevent the blood pressure lowering effect of beta blockers. Monitor blood pressure during concomitant use of the drugs. Lowering the dose of NSAID may be necessary or changing to e.g. paracetamol.
- Blood pressure elevated (@1). NSAIDs may prevent the blood pressure lowering effect of beta blockers. Lowering the dose of NSAID may be necessary or changing to e.g. paracetamol. [Consult a doctor. Not urgent.]

Evidence and Guidelines

Journal Articles

- Nawarskas JJ, Townsend RR, Cirigliano MD, Spinler SA. Effect of aspirin on blood pressure in hypertensive patients taking enalapril or losartan.. Am. J. Hypertens. 1999;12(8 Pt 1):784-9

Other Evidence and Conventions

- *SFINX* (Swedish, Finnish, *I*nteraction *X*-referencing) database

Appendice D

Nelle tabelle sono riportati tutti gli script attivatesi, rispettivamente, nel periodo di progetto pilota (*tab.1D*) e nel periodo effettivo della sperimentazione (*tab.2D*), con la loro occorrenza.

Tabella 4D

SCRIPT ID	Descrizione Script	N° Attivazioni
scr00830	New prescription of benzodiazepine or benzodiazepine-like drug - minimize possible harmful effects	281
scr00124	Laboratory tests before antipsychotic treatment	152
scr00492	Recall of patients with diabetes	148
scr01583	Aspirin not recommended in primary prevention of cardiovascular disease in the elderly	135
scr00924	Supplementary laboratory measurements in warfarin therapy	107
scr00273	Initial laboratory examinations in patients with congestive heart failure (CHF)	102
scr00270	High BNP or proBNP; untreated congestive heart failure (CHF)?	97
scr00080	Diagnosing haemochromatosis	93
scr00881	Prevention of constipation when initiating strong opioid	84
scr00272	ACE inhibitors, angiotensin-receptor blockers and beta-blockers in patients with congestive heart failure	81
scr00447	Follow-up of patients who are taking amiodarone	70
scr01280	Drugs exacerbating constipation	65
scr00510	NSAIDs as the cause of elevated blood pressure	63
scr00269	LDL-cholesterol concentration in patients with Type 2 diabetes	63
scr01020	Total cholesterol over 8 mmol/l	59
scr00665	Alerts on abnormal potassium results	57
scr01434	Systemic vancomycin: trough concentration monitoring	51
scr00001	Aspirin for patients with coronary disease and long-acting nitrate users	45
scr01308	Avoid long-acting benzodiazepines in the elderly	39
448	Interazione: warfarin – paracetamolo	39
1097	Interazione: warfarin – levofloxacina	29
scr01352	Drug-drug interaction: aspirin and betablocker	23

7968	Interazione: dipiridamolo – pantoprazolo	22
scr01353	Drug-drug interaction: NSAID and beta blocker	20
scr00107	Investigate and document the cause of a decreased GFR	20
scr00579	Clopidogrel, prasugrel or ticagrelor and aspirin in acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI)	20
scr00050	Checking for hyperthyroidism in recent onset atrial fibrillation	19
9745	Interazione: levotiroxina – warfarin	19
16129	Interazione: enoxaparina – tramadolo	18
scr01567	SSRIs not recommended in the elderly	17
4978	Interazione: prednisone – fluconazolo	16
72	Interazione: warfarin – amiodarone	15
8922	Interazione: amiodarone – levofloxacina	14
3702	Interazione: warfarin – metilprednisolone	14
scr00770	Selection of antithrombotic therapy in atrial fibrillation on the basis of the CHA2DS2VASc score	13
3701	Interazione: warfarin – prednisone	13
1069	Interazione: simvastatina – warfarin	12
scr00462	Beta blockers after myocardial infarction	12
13323	Interazione: canrenone – potassio	11
scr00942	Initial evaluation of a patient with newly diagnosed COPD	11
15120	Interazione: enoxaparina – ketorolac	10
scr01577	Non-SSRI and non-tricyclic antidepressants not recommended in the elderly	9
scr00591	Delayed prescribing for acute lower respiratory tract infection	9
scr01350	Drug-drug interaction: aspirin and ACE inhibitor	9
43	Interazione: potassio – spironolattone	9
13351	Interazione: canrenone – ramipril	8
scr01561	Avoid CNS influencing muscle relaxants in the elderly	8
8016	Interazione: diazepam – fluconazolo	8
785	Interazione: clonidina – bisoprololo	8
4522	Interazione: fentanil – fluconazolo	8
4626	Interazione: fluconazolo – quetiapina	7

scr01366	Pentoxifylline has unfavorable risk/benefit profile in the elderly	7
426	Interazione: ciprofloxacina – warfarin	7
3785	Interazione: simvastatina – amiodarone	7
scr00281	Harmful effects of NSAIDs (including COX-2 inhibitors) in patients with congestive heart failure	7
scr00522	Avoiding sotalol	7
scr00445	ACE inhibitors or sartans after acute myocardial infarction	7
902	Interazione: furosemide – ketorolac	7
1717	Interazione: warfarin – clopidogrel	7
13576	Interazione: estratto di senna , cassia senna , senna estratto , sennaglycosides – warfarin	6
520	Interazione: ferro , solfato ferroso – levotiroxina	6
7583	Interazione: acido acetilsalicilico, a basso dosaggio, mini - ASA - warfarin	6
16125	Interazione: enoxaparina – duloxetina	6
16133	Interazione: eparina – tramadolo	6
scr00016	Metformin is the first choice oral hypoglycaemic agent in type 2 diabetes	6
scr01351	Drug-drug interaction: aspirin and angiotensin receptor blocker	6
332	Interazione: ferro , solfato ferroso - levofloxacina	5
204	Interazione: pantoprazolo - itraconazolo	5
4177	Interazione: paracetamolo - carbamazepina	5
scr00581	ACE inhibitors or angiotensin-receptor blockers for patients with diabetes and hypertension but no microalbuminuria	5
899	Interazione: furosemide - indometacina	5
5747	Interazione: valsartan - ketorolac	5
4330	Interazione: enoxaparina - citalopram	5
scr00998	Checking renal function before starting dabigatran treatment	5
452	Interazione: gentamicina - furosemide	5
478	Interazione: warfarin - citalopram	5
5435	Interazione: spironolattone - valsartan	5
scr01576	Avoiding the combination of aspirin and clopidogrel in patients without specific indications	5
5452	Interazione: furosemide - amikacina	5

13346	Interazione: canrenone - digossina	5
4140	Interazione: metoclopramide - digossina	5
scr00005	Selection of diuretics for people with renal insufficiency	5
12651	Interazione: omega-3 - trigliceridi, olio di pesce, acidi grassi omega-3 - trigliceridi - warfarin	4
11128	Interazione: ceftriaxone - calcio	4
8280	Interazione: amiodarone - aloperidolo	4
783	Interazione: clonidina - atenololo	4
430	Interazione: warfarin - fluconazolo	4
scr01037	Drug-induced bradycardia	4
6951	Interazione: clopidogrel - esomeprazolo	4
2228	Interazione: itraconazolo - metilprednisolone	4
688	Interazione: amiodarone - metoprololo	4
901	Interazione: furosemide - diclofenac	4
scr00940	Pneumococcal vaccination for patients with COPD (Finland)	4
scr00500	Glucose tests for patients with hypertension, dyslipidaemia or cardiovascular disease	4
9856	Interazione: tiamazolo , metimazolo - warfarin	4
4604	Interazione: paracetamolo - fenobarbital	4
scr00276	Follow-up of patients with congestive heart failure using spironolactone	4
1003	Interazione: spironolattone - ramipril	4
11040	NULL	4
115	Interazione: calcio - levotiroxina	4
16212	Interazione: apixaban - tramadolo	4
918	Interazione: furosemide - acido acetilsalicilico, ASA	4
5051	Interazione: verapamil - bisoprololo	3
scr00962	Exclude possible tuberculosis infection before biological RA medication	3
4240	Interazione: levotiroxina - ciprofloxacina	3
573	Interazione: digossina - verapamil	3
2132	Interazione: allopurinolo - ampicillina	3
15116	Interazione: enoxaparina - indometacina	3

440	Interazione: aloperidolo - tramadolo	3
473	Interazione: warfarin - paroxetina	3
1030	Interazione: diltiazem - metoprololo	3
4328	Interazione: enoxaparina - paroxetina	3
4329	Interazione: enoxaparina - sertralina	3
5745	Interazione: valsartan - diclofenac	3
38	Interazione: levofloxacina - calcio	3
8326	Interazione: duloxetina - acido acetilsalicilico, a basso dosaggio, mini - ASA	3
scr00578	Follow-up of patients with hypertension	3
1074	Interazione: sotalolo - furosemide	3
8592	Interazione: alprazolam - digossina	3
908	Interazione: furosemide - ibuprofene	3
3704	Interazione: warfarin - Desametasone	3
16235	Interazione: fondaparinux - citalopram	3
782	Interazione: clonidina - metoprololo	3
1885	Interazione: ramipril - ketorolac	3
16126	Interazione: enoxaparina - venlafaxina	3
7595	Interazione: sertralina - acido acetilsalicilico, a basso dosaggio, mini - ASA	3
7593	Interazione: citalopram - acido acetilsalicilico, a basso dosaggio, mini - ASA	3
475	Interazione: warfarin - sertralina	2
18876	Interazione: neбивололо - paroxetina	2
2715	Interazione: allopurinolo - amoxicillina	2
2863	Interazione: linezolid - citalopram	2
471	Interazione: warfarin - carbamazepina	2
15128	Interazione: enoxaparina - ketoprofene	2
13738	Interazione: estratto di senna , cassia senna , senna estratto , sennaglycosides - digossina	2
16138	Interazione: nadroparina - tramadolo	2
3072	Interazione: aloperidolo - citalopram	2
2903	Interazione: linezolid - escitalopram	2

3058	Interazione: levodopa - aloperidolo	2
14880	Interazione: dabigatran - duloxetina	2
29	Interazione: sucralfato - ciprofloxacina	2
16069	Interazione: dipiridamolo - duloxetina	2
4132	Interazione: metilprednisolone - diltiazem	2
4029	Interazione: litio - furosemide	2
428	Interazione: warfarin - metronidazolo	2
2336	Interazione: fluconazolo - carbamazepina	2
3786	Interazione: simvastatina - carbamazepina	2
2423	Interazione: fenobarbital - metilprednisolone	2
16073	Interazione: dipiridamolo - tramadolo	2
15336	Interazione: budesonide - fluconazolo	2
17118	Interazione: amiodarone - escitalopram	2
15268	Interazione: eparina - acido acetilsalicilico, ASA	2
255	Interazione: codeina - fluoxetina	2
4331	Interazione: enoxaparina - escitalopram	2
15243	Interazione: eparina - ketorolac	2
422	Interazione: warfarin - sulfametossazolo	2
439	Interazione: codeina - aloperidolo	2
3670	Interazione: escitalopram - warfarin	2
2220	Interazione: venlafaxina - paroxetina	2
910	Interazione: furosemide - ketoprofene	2
6383	Interazione: duloxetina - codeina	2
10674	Interazione: azitromicina - amiodarone	2
107	Interazione: calcio - ferro , solfato ferroso	2
scr00339	Laboratory monitoring during lithium therapy	2
7967	Interazione: dipiridamolo - esomeprazolo	2
4312	Interazione: eparina - citalopram	2
8657	Interazione: dabigatran - amiodarone	2
Custom_1	PADUA_SCORE	2
10450	Interazione: acenocumarolo - metilprednisolone	2

9206	Interazione: allopurinolo - carbamazepina	2
6517	Interazione: amiodarone - carbamazepina	2
119	Interazione: calcio - acido alendronico	2
8867	Interazione: escitalopram - fluconazolo	2
7928	Interazione: warfarin - ketorolac	2
5284	Interazione: carbamazepina - olanzapina	2
8866	Interazione: citalopram - fluconazolo	2
8371	Interazione: carbamazepina - acetilcisteina	2
11738	Interazione: silodosina - amiodarone	2
8823	Interazione: alfuzosina - diltiazem	2
9217	Interazione: metoclopramide - levodopa	2
scr01211	Avoiding antiarrhythmics for atrial fibrillation in the elderly	2
595	Interazione: digossina - amiodarone	2
scr00838	Hallmarks for sepsis associated inflammation	2
scr00943	Smoking cessation in patients with COPD	2
scr01563	Avoid cough medicines containing opioids in the elderly	2
6382	Interazione: duloxetina - tramadolo	2
10447	Interazione: acenocumarolo - levotiroxina	2
10337	Interazione: acenocumarolo - amiodarone	2
18877	Interazione: nebivololo - duloxetina	1
16102	Interazione: eparina - duloxetina	1
10044	Interazione: darbepoetina alfa - ramipril	1
16279	Interazione: dabigatran - tramadolo	1
1890	Interazione: ramipril - lornoxicam	1
1866	Interazione: perindopril - ketorolac	1
11672	Interazione: trazodone - verapamil	1
11206	Interazione: carvedilolo - gliclazide	1
16135	Interazione: nadroparina - venlafaxina	1
1883	Interazione: ramipril - diclofenac	1
11078	Interazione: gliclazide - fluconazolo	1
16884	Nefrologia: enoxaparina	1

17116	Interazione: domperidone - amiodarone	1
10428	Interazione: acenocumarolo - paracetamolo	1
17198	Interazione: citalopram - flecainide	1
10405	Interazione: acenocumarolo - ketorolac	1
17232	Interazione: domperidone - flecainide	1
1784	Interazione: rifampicina - fluconazolo	1
18395	Interazione: warfarin - melatonina	1
1701	Interazione: clopidogrel - ketorolac	1
1078	Interazione: metoprololo - rifampicina	1
11041	NULL	1
1673	Interazione: fenitoina - verapamil	1
16449	Interazione: linezolid - tramadolo	1
16325	Interazione: Zolpidem - fenobarbital	1
17144	Interazione: azitromicina - sotalolo	1
16245	Interazione: fondaparinux - tramadolo	1
17019	Interazione: voriconazolo - fluconazolo	1
14758	Interazione: sertralina - clopidogrel	1
11834	Nefrologia: furosemide	1
1458	Interazione: diltiazem - simvastatina	1
15149	Interazione: nadroparina - diclofenac	1
15145	Interazione: enoxaparina - acido acetilsalicilico, ASA	1
15136	Interazione: enoxaparina - celecoxib	1
14638	Interazione: quetiapina - fenobarbital	1
14641	Interazione: amiodarone - citalopram	1
1472	Interazione: diltiazem - atorvastatina	1
15126	Interazione: enoxaparina - ibuprofene	1
14331	Interazione: sulfametossazolo - spironolattone	1
14755	Interazione: escitalopram - clopidogrel	1
1417	Interazione: diltiazem - amlodipina	1
14759	Interazione: venlafaxina - clopidogrel	1
14779	Interazione: dabigatran - indometacina	1

14784	Interazione: dabigatran - ketorolac	1
14869	Interazione: dabigatran - paroxetina	1
14873	Interazione: rivaroxaban - escitalopram	1
1501	Interazione: glimepiride - propranololo	1
14874	Interazione: rivaroxaban - fluoxetina	1
14876	Interazione: rivaroxaban - paroxetina	1
14878	Interazione: rivaroxaban - venlafaxina	1
14752	Interazione: citalopram - clopidogrel	1
13376	Interazione: canrenone - ketoprofene	1
13810	Interazione: acido levofolinico - fenitoina	1
16062	Interazione: dipiridamolo - citalopram	1
11849	Interazione: dronedarone - warfarin	1
16060	Interazione: clopidogrel - tramadolo	1
121	Interazione: acido alendronico - ferro , solfato ferroso	1
12238	Interazione: nebivololo - fluoxetina	1
16058	Interazione: ticlopidina - duloxetina	1
13231	Interazione: tapentadolo cloridrato - fenitoina	1
13331	Interazione: canrenone - irbesartan	1
1444	Interazione: verapamil - simvastatina	1
16034	Interazione: ibuprofene - amikacina	1
1172	Interazione: diltiazem - digossina	1
160	Interazione: levotiroxina - sodio polistirene sulfonato	1
13413	Interazione: colchicina - simvastatina	1
13426	Interazione: colchicina - amiodarone	1
13500	Interazione: amlodipina - rifampicina	1
13501	Interazione: felodipina - rifampicina	1
1549	Interazione: enalapril - diclofenac	1
13652	Interazione: apixaban - verapamil	1
13669	Interazione: apixaban - carbamazepina	1
13686	Interazione: apixaban - diclofenac	1
16042	Interazione: voriconazolo - prednisone	1

658	Interazione: lidocaina - amiodarone	1
4308	Interazione: eparina - paroxetina	1
7444	Interazione: darunavir - carbamazepina	1
7414	Interazione: metoprololo - duloxetina	1
7226	Interazione: oseltamivir - warfarin	1
71	Interazione: warfarin - propafenone	1
7092	Interazione: duloxetina - linezolid	1
7003	Interazione: aloperidolo - rotigotina	1
697	Interazione: amiodarone - fenitoina	1
6930	Interazione: venlafaxina - itraconazolo	1
6902	Interazione: sildenafil - bosentan	1
6877	Interazione: paracetamolo - ondansetron	1
6867	Interazione: spironolattone - trimetoprim	1
7594	Interazione: paroxetina - acido acetilsalicilico, a basso dosaggio, mini - ASA	1
6638	Interazione: metoclopramide - sertralina	1
7599	Interazione: trazodone - acido acetilsalicilico, a basso dosaggio, mini - ASA	1
6512	Interazione: diazepam - carbamazepina	1
6498	Interazione: atorvastatina - fenitoina	1
6497	Interazione: atorvastatina - carbamazepina	1
6446	Interazione: ivabradina - fenitoina	1
642	Interazione: teofillina - verapamil	1
6381	Interazione: doxiciclina - esomeprazolo	1
6214	Interazione: allopurinolo - fenitoina	1
6005	Interazione: metilprednisolone - voriconazolo	1
599	Interazione: digossina - spironolattone	1
5884	Interazione: ossicodone - itraconazolo	1
5857	Interazione: olmesartan medoxomile, olmesartan medoximile - ketoprofene	1
5848	Interazione: olmesartan medoxomile, olmesartan medoximile - diclofenac	1

684	Interazione: levofloxacina - teofillina	1
96	Interazione: acido acetilsalicilico, ASA - warfarin	1
scr01512	Drugs on the European PIM list	1
scr01285	SSRI and recent hyponatraemia - reconsider use of SSRI	1
scr01282	Risk/benefit assesment of daily weak opioid treatment for chronic pain	1
scr00882	Warfarin or newer anticoagulants and aspirin in atrial fibrillation	1
scr00616	Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke	1
scr00559	Antihypertensives other than beta-blockers as monotherapy	1
scr00547	Smoking cessation for secondary prevention in atherosclerotic disease	1
scr00473	Renal function monitoring in patients using ciclosporin	1
scr00463	Beta blockers in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis	1
scr00461	Beta blockers for hyperthyroidism	1
scr00444	ACE inhibitors or ARB:s for hypertension in patients with non-diabetic renal disease	1
scr00422	Cardioselective beta-blockers for patients with asthma/COPD	1
7584	NULL	1
9812	Interazione: riluzolo - ciprofloxacina	1
5688	Interazione: losartan - ketorolac	1
9252	Interazione: rivaroxaban - ketoprofene	1
9205	Interazione: calcio polistirene sulfonato - levotiroxina	1
906	Interazione: furosemide - lornoxicam	1
903	Interazione: furosemide - Aceclofenac	1
8983	Interazione: atorvastatina - fenobarbital	1
8899	Interazione: ranolazina - digossina	1
8621	Interazione: sucralfato - ferro , solfato ferroso	1
8557	Interazione: paroxetina - timololo	1
8015	Interazione: diazepam - voriconazolo	1
7925	Interazione: warfarin - ibuprofene	1
772	Interazione: idrossiclorochina - rifampicina	1
7604	Interazione: ibuprofene - acido acetilsalicilico, a basso dosaggio, mini - ASA	1

scr00048	Adjusting warfarin dose in atrial fibrillation	1
2692	Interazione: metotressato - piperacillina	1
3348	Interazione: ketoprofene - escitalopram	1
3322	Interazione: paroxetina - ibuprofene	1
3293	Interazione: Aceclofenac - sertralina	1
329	Interazione: ferro , solfato ferroso - ciprofloxacina	1
3281	Interazione: ketorolac - citalopram	1
3280	Interazione: ketorolac - fluoxetina	1
3255	Interazione: paroxetina - indometacina	1
3245	Interazione: paroxetina - acido acetilsalicilico, ASA	1
324	Interazione: ticlopidina - acido acetilsalicilico, ASA	1
3073	Interazione: aloperidolo - escitalopram	1
3047	Interazione: quetiapina - carbamazepina	1
2975	Interazione: spironolattone - diclofenac	1
5773	Interazione: irbesartan - ketorolac	1
2836	Interazione: bosentan - warfarin	1
364	Interazione: paroxetina - tramadolo	1
2666	Interazione: ritonavir - carbamazepina	1
253	Interazione: midazolam - carbamazepina	1
2526	Interazione: carbamazepina - prednisone	1
2414	Interazione: fluconazolo - ciclosporina	1
2408	Interazione: rifampicina - morfina	1
2375	Interazione: netilmicina - indometacina	1
2366	Interazione: rifampicina - Desametasone	1
2364	Interazione: rifampicina - prednisone	1
22627	Nefrologia: clorfenamina , clorfeniramina	1
2122	Interazione: venlafaxina - aloperidolo	1
2085	Interazione: doxiciclina - rifampicina	1
206	Interazione: metotressato - pantoprazolo	1
2925	Interazione: lamotrigina - fenobarbital	1
4362	Interazione: atorvastatina - rifampicina	1

19202	Interazione: aliskiren - perindopril	1
5453	Interazione: furosemide - netilmicina	1
5450	Interazione: furosemide - tobramicina	1
5433	Interazione: spironolattone - losartan	1
5289	Interazione: duloxetina - warfarin	1
5053	Interazione: verapamil - nebivololo	1
502	Interazione: ticlopidina - teofillina	1
4748	Interazione: dutasteride - diltiazem	1
468	Interazione: verapamil - carvedilolo	1
4603	Interazione: fenitoina - paracetamolo	1
4596	Interazione: amiodarone - metronidazolo	1
445	Interazione: rifampicina - codeina	1
36	Interazione: calcio - ciprofloxacina	1
4437	Interazione: nadroparina - fluoxetina	1
363	Interazione: tramadolo - fluoxetina	1
4326	Interazione: enoxaparina - fluoxetina	1
4313	Interazione: eparina - escitalopram	1
1001	Interazione: spironolattone - enalapril	1
4248	Interazione: imipenem - acido valproico , valproato di sodio	1
4237	Interazione: linezolid - rifampicina	1
4234	Interazione: levofloxacina - fluoxetina	1
417	Interazione: tramadolo - venlafaxina	1
4095	Interazione: metoclopramide - ranitidina	1
3772	Interazione: rifampicina - fentanil	1
3708	Interazione: budesonide - itraconazolo	1
3699	Interazione: meropenem - acido valproico , valproato di sodio	1
3667	Interazione: litio - venlafaxina	1
5742	Interazione: valsartan - indometacina	1
4439	Interazione: nadroparina - sertralina	1

Tabella 5D

Script ID	Descrizione Script	N° attivazioni
scr00830	New prescription of benzodiazepine or benzodiazepine-like drug - minimize possible harmful effects	302
scr00492	Recall of patients with diabetes	207
scr01583	Aspirin not recommended in primary prevention of cardiovascular disease in the elderly	179
scr00124	Laboratory tests before antipsychotic treatment	141
scr01020	Total cholesterol over 8 mmol/l	138
scr00080	Diagnosing haemochromatosis	133
scr00924	Supplementary laboratory measurements in warfarin therapy	105
scr00269	LDL-cholesterol concentration in patients with Type 2 diabetes	88
scr00510	NSAIDs as the cause of elevated blood pressure	86
scr00447	Follow-up of patients who are taking amiodarone	76
scr01280	Drugs exacerbating constipation	67
scr00881	Prevention of constipation when initiating strong opioid	59
scr01308	Avoid long-acting benzodiazepines in the elderly	55
scr00001	Aspirin for patients with coronary disease and long-acting nitrate users	54
scr00270	High BNP or proBNP; untreated congestive heart failure (CHF)?	46
scr00273	Initial laboratory examinations in patients with congestive heart failure (CHF)	43
448	Interazione: warfarin - paracetamolo	42
scr01352	Drug-drug interaction: aspirin and betablocker	34
scr00665	Alerts on abnormal potassium results	33
scr00272	ACE inhibitors, angiotensin-receptor blockers and beta-blockers in patients with congestive heart failure	32
scr01434	Systemic vancomycin: trough concentration monitoring	27
7968	Interazione: dipiridamolo - pantoprazolo	27
scr01350	Drug-drug interaction: aspirin and ACE inhibitor	24
16129	Interazione: enoxaparina - tramadolo	21

72	Interazione: warfarin - amiodarone	18
scr01353	Drug-drug interaction: NSAID and beta blocker	17
7583	Interazione: acido acetilsalicilico, a basso dosaggio, mini - ASA - warfarin	17
1097	Interazione: warfarin - levofloxacina	17
2715	Interazione: allopurinolo - amoxicillina	16
902	Interazione: furosemide - ketorolac	16
scr00005	Selection of diuretics for people with renal insufficiency	15
scr00050	Checking for hyperthyroidism in recent onset atrial fibrillation	14
3701	Interazione: warfarin - prednisone	14
13323	Interazione: canrenone - potassio	13
15120	Interazione: enoxaparina - ketorolac	13
13351	Interazione: canrenone - ramipril	12
4329	Interazione: enoxaparina - sertralina	12
3702	Interazione: warfarin - metilprednisolone	12
8922	Interazione: amiodarone - levofloxacina	11
901	Interazione: furosemide - diclofenac	11
scr00522	Avoiding sotalol	11
9745	Interazione: levotiroxina - warfarin	11
785	Interazione: clonidina - bisoprololo	11
4522	Interazione: fentanil - fluconazolo	10
1003	Interazione: spironolattone - ramipril	10
scr01037	Drug-induced bradycardia	10
scr00770	Selection of antithrombotic therapy in atrial fibrillation on the basis of the CHA2DS2VASc score	10
scr01567	SSRIs not recommended in the elderly	10
scr00838	Hallmarks for sepsis associated inflammation	10
43	Interazione: potassio - spironolattone	9
7595	Interazione: sertralina - acido acetilsalicilico, a basso dosaggio, mini - ASA	9

scr00942	Initial evaluation of a patient with newly diagnosed COPD	9
2132	Interazione: allopurinolo - ampicillina	9
38	Interazione: levofloxacina - calcio	9
15151	Interazione: nadroparina - ketorolac	9
scr01351	Drug-drug interaction: aspirin and angiotensin receptor blocker	8
115	Interazione: calcio - levotiroxina	8
11128	Interazione: ceftriaxone - calcio	8
scr01576	Avoiding the combination of aspirin and clopidogrel in patients without specific indications	8
scr00581	ACE inhibitors or angiotensin-receptor blockers for patients with diabetes and hypertension but no microalbuminuria	7
7597	Interazione: escitalopram - acido acetilsalicilico, a basso dosaggio, mini - ASA	7
6951	Interazione: clopidogrel - esomeprazolo	7
4331	Interazione: enoxaparina - escitalopram	7
4978	Interazione: prednisone - fluconazolo	7
scr00998	Checking renal function before starting dabigatran treatment	7
440	Interazione: aloperidolo - tramadolo	7
1069	Interazione: simvastatina - warfarin	7
16125	Interazione: enoxaparina - duloxetina	7
520	Interazione: ferro , solfato ferroso - levotiroxina	7
4240	Interazione: levotiroxina - ciprofloxacina	6
599	Interazione: digossina - spironolattone	6
426	Interazione: ciprofloxacina - warfarin	6
332	Interazione: ferro , solfato ferroso - levofloxacina	6
16138	Interazione: nadroparina - tramadolo	6
scr00506	Nimodipine for subarachnoid haemorrhage	6
16133	Interazione: eparina - tramadolo	6
783	Interazione: clonidina - atenololo	5

13576	Interazione: estratto di senna , cassia senna , senna estratto , sennaglycosides - warfarin	5
5452	Interazione: furosemide - amikacina	5
452	Interazione: gentamicina - furosemide	5
scr01285	SSRI and recent hyponatraemia - reconsider use of SSRI	5
scr00940	Pneumococcal vaccination for patients with COPD (Finland)	5
scr01561	Avoid CNS influencing muscle relaxants in the elderly	5
1074	Interazione: sotalolo - furosemide	5
16240	Interazione: fondaparinux - sertralina	5
scr00547	Smoking cessation for secondary prevention in atherosclerotic disease	5
7599	Interazione: trazodone - acido acetilsalicilico, a basso dosaggio, mini - ASA	5
scr00016	Metformin is the first choice oral hypoglycaemic agent in type 2 diabetes	5
scr00579	Clopidogrel, prasugrel or ticagrelor and aspirin in acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI)	5
4626	Interazione: fluconazolo - quetiapina	5
scr00444	ACE inhibitors or ARB:s for hypertension in patients with non-diabetic renal disease	5
4095	Interazione: metoclopramide - ranitidina	5
4604	Interazione: paracetamolo - fenobarbital	4
5450	Interazione: furosemide - tobramicina	4
15149	Interazione: nadroparina - diclofenac	4
8280	Interazione: amiodarone - aloperidolo	4
5435	Interazione: spironolattone - valsartan	4
scr00500	Glucose tests for patients with hypertension, dyslipidaemia or cardiovascular disease	4
4330	Interazione: enoxaparina - citalopram	4
scr01211	Avoiding antiarrhythmics for atrial fibrillation in the elderly	4
16060	Interazione: clopidogrel - tramadolo	4
4210	Interazione: atorvastatina - fluconazolo	4

4177	Interazione: paracetamolo - carbamazepina	4
scr01577	Non-SSRI and non-tricyclic antidepressants not recommended in the elderly	4
17136	Interazione: azitromicina - aloperidolo	4
12651	Interazione: omega-3 - trigliceridi, olio di pesce, acidi grassi omega-3 - trigliceridi - warfarin	4
1885	Interazione: ramipril - ketorolac	4
1883	Interazione: ramipril - diclofenac	4
5745	Interazione: valsartan - diclofenac	3
119	Interazione: calcio - acido alendronico	3
6638	Interazione: metoclopramide - sertralina	3
478	Interazione: warfarin - citalopram	3
475	Interazione: warfarin - sertralina	3
15128	Interazione: enoxaparina - ketoprofene	3
329	Interazione: ferro , solfato ferroso - ciprofloxacina	3
439	Interazione: codeina - aloperidolo	3
18788	Interazione: clopidogrel - morfina	3
10428	Interazione: acenocumarolo - paracetamolo	3
4328	Interazione: enoxaparina - paroxetina	3
16073	Interazione: dipiridamolo - tramadolo	3
3785	Interazione: simvastatina - amiodarone	3
16241	Interazione: fondaparinux - duloxetina	3
16449	Interazione: linezolid - tramadolo	3
1701	Interazione: clopidogrel - ketorolac	3
1866	Interazione: perindopril - ketorolac	3
4439	Interazione: nadroparina - sertralina	3
918	Interazione: furosemide - acido acetilsalicilico, ASA	3
scr00462	Beta blockers after myocardial infarction	3
8016	Interazione: diazepam - fluconazolo	3

8657	Interazione: dabigatran - amiodarone	3
scr00890	Controlling kidney function during tenofovir medication	3
9199	Interazione: calcio polistirene sulfonato - magnesio	3
scr00962	Exclude possible tuberculosis infection before biological RA medication	3
scr00276	Follow-up of patients with congestive heart failure using spironolactone	3
scr00109	Replacing atenolol with other antihypertensives	3
7593	Interazione: citalopram - acido acetilsalicilico, a basso dosaggio, mini - ASA	3
9294	Interazione: magnesio - calcitriolo	3
7600	Interazione: venlafaxina - acido acetilsalicilico, a basso dosaggio, mini - ASA	3
14641	Interazione: amiodarone - citalopram	2
4132	Interazione: metilprednisolone - diltiazem	2
scr00445	ACE inhibitors or sartans after acute myocardial infarction	2
4225	Interazione: citalopram - rifampicina	2
14878	Interazione: rivaroxaban - venlafaxina	2
1886	Interazione: ramipril - ketoprofene	2
428	Interazione: warfarin - metronidazolo	2
2866	Interazione: linezolid - sertralina	2
14754	Interazione: duloxetina - clopidogrel	2
910	Interazione: furosemide - ketoprofene	2
18953	Interazione: enzalutamide - ossicodone	2
15140	Interazione: enoxaparina - etoricoxib	2
8592	Interazione: alprazolam - digossina	2
9224	Interazione: clopidogrel - fluconazolo	2
13798	Interazione: fluticasone - fluconazolo	2
18914	Interazione: enzalutamide - fentanil	2
8326	Interazione: duloxetina - acido acetilsalicilico, a basso dosaggio, mini - ASA	2
4596	Interazione: amiodarone - metronidazolo	2

4603	Interazione: fenitoina - paracetamolo	2
8820	Interazione: aciclovir - ceftriaxone	2
36	Interazione: calcio - ciprofloxacina	2
17132	Interazione: azitromicina - escitalopram	2
2954	Interazione: carbamazepina - amitriptilina	2
3058	Interazione: levodopa - aloperidolo	2
scr00020	Routine procedures when starting a glitazone and warning about use of pioglitazone in the elderly	2
1717	Interazione: warfarin - clopidogrel	2
3283	Interazione: ketorolac - sertralina	2
9217	Interazione: metoclopramide - levodopa	2
411	Interazione: tramadolo - escitalopram	2
34	Interazione: colestiramina - acido ursodesossicolico	2
899	Interazione: furosemide - indometacina	2
15159	Interazione: nadroparina - ketoprofene	2
3678	Interazione: digossina - gentamicina	2
14758	Interazione: sertralina - clopidogrel	2
1881	Interazione: ramipril - indometacina	2
13349	Interazione: canrenone - enalapril	2
15147	Interazione: nadroparina - indometacina	2
15145	Interazione: enoxaparina - acido acetilsalicilico, ASA	2
1700	Interazione: clopidogrel - diclofenac	2
336	Interazione: acarbosio - digossina	2
787	Interazione: clonidina - timololo	2
6651	Interazione: metoclopramide - venlafaxina	2
11738	Interazione: silodosina - amiodarone	2
782	Interazione: clonidina - metoprololo	2
11040	NULL	2
10674	Interazione: azitromicina - amiodarone	2

scr01563	Avoid cough medicines containing opioids in the elderly	2
1142	Interazione: carbamazepina - sertralina	2
scr01366	Pentoxifylline has unfavorable risk/benefit profile in the elderly	2
5747	Interazione: valsartan - ketorolac	2
595	Interazione: digossina - amiodarone	2
scr00840	Treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients	2
6000	Interazione: levotiroxina - ritonavir	2
10337	Interazione: acenocumarolo - amiodarone	2
7264	Interazione: amiodarone - verapamil	2
5051	Interazione: verapamil - bisoprololo	2
107	Interazione: calcio - ferro , solfato ferroso	2
13201	Interazione: lacosamide - fenitoina	2
5012	Interazione: sevelamer - pantoprazolo	2
13331	Interazione: canrenone - irbesartan	2
13330	Interazione: canrenone - valsartan	2
scr00943	Smoking cessation in patients with COPD	2
7594	Interazione: paroxetina - acido acetilsalicilico, a basso dosaggio, mini - ASA	2
16161	Interazione: ticlopidina - tramadolo	1
Custom_1_1	PADUA_SCORE_NO_BMI	1
160	Interazione: levotiroxina - sodio polistirene sulfonato	1
16135	Interazione: nadroparina - venlafaxina	1
16044	Interazione: voriconazolo - Desametasone	1
16069	Interazione: dipiridamolo - duloxetina	1
16126	Interazione: enoxaparina - venlafaxina	1
1075	Interazione: sotalolo - Torasemide	1
scr00115	Weight gain in type 2 diabetes	1
16062	Interazione: dipiridamolo - citalopram	1
scr00083	Folate for patients taking methotrexate	1

1709	Interazione: clopidogrel - ketoprofene	1
9220	Interazione: metoclopramide - pramipexolo	1
1030	Interazione: diltiazem - metoprololo	1
1033	Interazione: diltiazem - bisoprololo	1
9253	Interazione: rivaroxaban - ketorolac	1
9283	Interazione: tizanidina - carbamazepina	1
17177	Interazione: clorpromazina - metadone	1
10363	Interazione: acenocumarolo - azitromicina	1
17144	Interazione: azitromicina - sotalolo	1
10379	Interazione: acenocumarolo - acido acetilsalicilico, a basso dosaggio, mini - ASA	1
9857	Interazione: propil-tio-uracile - warfarin	1
17091	Interazione: mirabegron - codeina	1
16236	Interazione: fondaparinux - escitalopram	1
1707	Interazione: clopidogrel - ibuprofene	1
945	Interazione: Torasemide - ketorolac	1
1062	Interazione: ticlopidina - warfarin	1
16729	Interazione: fentanil - verapamil	1
9856	Interazione: tiamazolo , metimazolo - warfarin	1
164	Interazione: liotironina - sodio polistirene sulfonato	1
16302	Interazione: rivaroxaban - tramadolo	1
15767	Interazione: tacrolimus - amlodipina	1
Custom_1	PADUA_SCORE	1
10395	Interazione: acenocumarolo - sertralina	1
1444	Interazione: verapamil - simvastatina	1
12496	Interazione: Aceclofenac - clortalidone , clortalidone	1
12503	Interazione: warfarin - serenoa repens , saw palmetto	1
1472	Interazione: diltiazem - atorvastatina	1
12510	Interazione: warfarin - cortisone	1

14667	Interazione: pantoprazolo - posaconazolo	1
scr00591	Delayed prescribing for acute lower respiratory tract infection	1
12895	Interazione: zofenopril - spironolattone	1
14638	Interazione: quetiapina - fenobarbital	1
1547	Interazione: enalapril - indometacina	1
13197	Interazione: fentanil - diltiazem	1
14872	Interazione: rivaroxaban - citalopram	1
14331	Interazione: sulfametossazolo - spironolattone	1
13812	Interazione: acido levofolinico - fenobarbital	1
13652	Interazione: apixaban - verapamil	1
13426	Interazione: colchicina - amiodarone	1
13230	Interazione: tapentadolo cloridrato - ritonavir	1
scr00559	Antihypertensives other than beta-blockers as monotherapy	1
13424	Interazione: colchicina - rosuvastatina	1
scr00463	Beta blockers in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis	1
13346	Interazione: canrenone - digossina	1
1458	Interazione: diltiazem - simvastatina	1
1514	Interazione: indometacina - captopril	1
1552	Interazione: enalapril - Aceclofenac	1
11021	Interazione: bicalutamide - midazolam	1
1551	Interazione: enalapril - ketorolac	1
1476	Interazione: diltiazem - carbamazepina	1
15336	Interazione: budesonide - fluconazolo	1
15241	Interazione: eparina - diclofenac	1
scr00281	Harmful effects of NSAIDs (including COX-2 inhibitors) in patients with congestive heart failure	1
11169	Interazione: gliclazide - rifampicina	1
scr00339	Laboratory monitoring during lithium therapy	1

12420	Interazione: budesonide - amiodarone	1
11677	Interazione: mesalazina , mesalazina - warfarin	1
12407	Interazione: salmeterolo - itraconazolo	1
1172	Interazione: diltiazem - digossina	1
scr00340	WBC monitoring during clozapine treatment	1
15126	Interazione: enoxaparina - ibuprofene	1
11739	Interazione: silodosina - verapamil	1
15116	Interazione: enoxaparina - indometacina	1
1502	Interazione: glimepiride - timololo	1
14882	Interazione: rivaroxaban - duloxetina	1
121	Interazione: acido alendronico - ferro , solfato ferroso	1
1100	Interazione: metoprololo - paroxetina	1
scr00882	Warfarin or newer anticoagulants and aspirin in atrial fibrillation	1
8283	Interazione: ossicodone - ritonavir	1
4308	Interazione: eparina - paroxetina	1
7967	Interazione: dipiridamolo - esomeprazolo	1
5439	Interazione: spironolattone - olmesartan medoxomile, olmesartan medoximile	1
5436	Interazione: spironolattone - irbesartan	1
7974	Interazione: dipiridamolo - sucralfato	1
5385	Interazione: fluticasone - itraconazolo	1
5048	Interazione: sevelamer - furosemide	1
803	Interazione: clonidina - amitriptilina	1
8037	Interazione: voriconazolo - midazolam	1
4777	Interazione: pirazinamide - levofloxacina	1
8239	Interazione: lercanidipina - fluconazolo	1
473	Interazione: warfarin - paroxetina	1
5453	Interazione: furosemide - netilmicina	1
8257	Interazione: carbamazepina - escitalopram	1

551	Interazione: rifampicina - itraconazolo	1
456	Interazione: warfarin - fenitoina	1
4521	Interazione: miconazolo - fentanil	1
840	Interazione: indometacina - idroclorotiazide	1
844	Interazione: diclofenac - idroclorotiazide	1
445	Interazione: rifampicina - codeina	1
4441	Interazione: nadroparina - citalopram	1
846	Interazione: ketorolac - idroclorotiazide	1
8593	Interazione: rifampicina - lorazepam	1
8594	Interazione: levotiroxina - sevelamer	1
8654	Interazione: acido micofenolico , Micofenolato Mofetil - pantoprazolo	1
8660	Interazione: dabigatran - verapamil	1
2774	Interazione: fenobarbital - carbamazepina	1
4629	Interazione: colestiramina - furosemide	1
6382	Interazione: duloxetina - tramadolo	1
7584	NULL	1
7414	Interazione: metoprololo - duloxetina	1
7404	Interazione: digossina - lercanidipina	1
7604	Interazione: ibuprofene - acido acetilsalicilico, a basso dosaggio, mini - ASA	1
688	Interazione: amiodarone - metoprololo	1
6877	Interazione: paracetamolo - ondansetron	1
6867	Interazione: spironolattone - trimetoprim	1
6731	Interazione: clonidina - mirtazapina	1
6512	Interazione: diazepam - carbamazepina	1
6505	Interazione: alprazolam - fenitoina	1
6472	Interazione: clorpromazina - carbamazepina	1
6422	Interazione: ivabradina - diltiazem	1
796	Interazione: sucralfato - levotiroxina	1

6400	Interazione: trazodone - fenobarbital	1
8823	Interazione: alfuzosina - diltiazem	1
6217	Interazione: trazodone - fenitoina	1
6006	Interazione: metilprednisolone - posaconazolo	1
5850	Interazione: olmesartan medoximile, olmesartan medoximile - ketorolac	1
5824	Interazione: telmisartan - ketorolac	1
5819	Interazione: telmisartan - indometacina	1
5799	Interazione: candesartan - ketorolac	1
5797	Interazione: candesartan - diclofenac	1
5773	Interazione: irbesartan - ketorolac	1
5768	Interazione: irbesartan - indometacina	1
5754	Interazione: valsartan - ketoprofene	1
5746	Interazione: valsartan - ibuprofene	1
7928	Interazione: warfarin - ketorolac	1
6403	Interazione: lamotrigina - sertralina	1
433	Interazione: warfarin - azatioprina	1
4313	Interazione: eparina - escitalopram	1
3158	Interazione: pramipexolo - olanzapina	1
3138	NULL	1
3072	Interazione: aloperidolo - citalopram	1
3046	Interazione: quetiapina - fenitoina	1
30	Interazione: sucralfato - levofloxacina	1
2977	Interazione: spironolattone - ketorolac	1
2973	Interazione: spironolattone - indometacina	1
2927	Interazione: lamotrigina - acido valproico , valproato di sodio	1
2920	Interazione: sevelamer - ciprofloxacina	1
2904	Interazione: amitriptilina - fluconazolo	1
29	Interazione: sucralfato - ciprofloxacina	1

3250	Interazione: pioglitazone - insulina	1
2827	Interazione: oxcarbazepina - fenitoina	1
3264	Interazione: diclofenac - sertralina	1
9205	Interazione: calcio polistirene sulfonato - levotiroxina	1
2682	Interazione: metotressato - ampicillina	1
2675	Interazione: fentanil - ritonavir	1
2592	Interazione: fenitoina - fluconazolo	1
254	Interazione: codeina - paroxetina	1
244	Interazione: midazolam - fluconazolo	1
2199	Interazione: fenitoina - sulfametossazolo	1
2134	Interazione: trimetoprim - fenitoina	1
2122	Interazione: venlafaxina - aloperidolo	1
208	Interazione: ondansetron - tramadolo	1
206	Interazione: metotressato - pantoprazolo	1
1892	Interazione: ramipril - ibuprofene	1
2898	Interazione: linezolid - venlafaxina	1
9112	Interazione: Torasemide - warfarin	1
8866	Interazione: citalopram - fluconazolo	1
4248	Interazione: imipenem - acido valproico , valproato di sodio	1
8867	Interazione: escitalopram - fluconazolo	1
422	Interazione: warfarin - sulfametossazolo	1
8899	Interazione: ranolazina - digossina	1
42	Interazione: calcio - acido micofenolico , Micofenolato Mofetil	1
896	Interazione: acido acetilsalicilico, ASA - idroclorotiazide	1
412	Interazione: tramadolo - sertralina	1
410	Interazione: tramadolo - citalopram	1
3983	Interazione: tacrolimus - metoclopramide	1
3982	Interazione: carbamazepina - aloperidolo	1
9071	Interazione: levomepromazina - tramadolo	1

3246	Interazione: acido acetilsalicilico, ASA - sertralina	1
3786	Interazione: simvastatina - carbamazepina	1
18877	Interazione: nebivololo - duloxetina	1
364	Interazione: paroxetina - tramadolo	1
3626	Interazione: duloxetina - ketorolac	1
3624	Interazione: duloxetina - diclofenac	1
3461	Interazione: liotironina - calcio	1
340	Interazione: repaglinide - carbamazepina	1
338	Interazione: repaglinide - rifampicina	1
3346	Interazione: ketoprofene - sertralina	1
3327	Interazione: ibuprofene - escitalopram	1
9201	Interazione: calcio polistirene sulfonato - sucralfato	1
3278	Interazione: ketorolac - venlafaxina	1
3267	Interazione: paroxetina - diclofenac	1
3266	Interazione: diclofenac - escitalopram	1
3798	Interazione: tacrolimus - pantoprazolo	1

Appendice E

In questa sezione sono riportati i questionari somministrati ai soggetti coinvolti nell'indagine volta ad eviscerare il valore della tecnologia CDSS. In particolare sono riportati il questionario usato per la valutazione dei pesi e successivamente quello usato per l'attribuzione dei punteggi.

Dominio	Criterio	Puntaggio														
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
D1 <i>Rilevanza generale</i>	C1. Completezza e consistenza della documentazione															
	C2. Rilevanza e validità della documentazione															
	C3. Gravità della patologia															
	C4. Dimensione della popolazione															
	C5. Scopi generali dell'organizzazione sanitaria															
	C6. Descrizione della tecnologia e delle aree interessate															
D2 Sicurezza	C7. Miglioramento di sicurezza e tollerabilità															
D3-4 <i>Efficacia ed efficienza</i>	C8. Miglioramento in efficacia ed efficienza															
	C9. Miglioramento dello stato del paziente															
	C10. Linee guida & raccomandazioni di buona pratica															
	C11. Limitazioni delle tecnologie alternative in uso															
D5 Impatto economico-finanziario	C12. Impatto finanziario sul sistema sanitario															
	C13. Costi-efficacia															
	C14. Impatto su altre spese															
D7 Impatto etico-sociale	C17. Coerenza coi piani regionali															

		Punteggio						
		Rilevante impatto NEGATIV 0	Moderato impatto NEGATIV 0	Moderato impatto NEGATIV 0	Nessun impatto 0	Moderato impatto POSITIVO 1	Moderato impatto POSITIVO 2	Rilevante impatto POSITIVO 3
Dominio	Critero	-3	-2	-1	0	1	2	3
D1 <i>Rilevanza Generale</i>	C1. Completezza e consistenza della documentazione							
	C2. Rilevanza e validità della documentazione							
	C3. Gravità della patologia							
	C4. Dimensione della popolazione							
	C5. Scopi generali dell'organizzazione sanitaria							
	C6. Descrizione della tecnologia e delle aree interessate							
D2 Sicurezza	C7. Miglioramento di sicurezza e tollerabilità							
D3-4 <i>Efficienza ed efficacia</i>	C8. Miglioramento in efficacia ed efficienza							
	C9. Miglioramento dello stato del paziente							
	C10. Linee guida & raccomandazioni di buona pratica							
	C11. Limitazioni delle tecnologie alternative in uso							
D5 Impatto economico-finanziario	C12. Impatto finanziario sul sistema sanitario							
	C13. Costi-efficacia							
	C14. Impatto su altre spese							
D7 Impatto etico-sociale	C17. Coerenza coi piani regionali							